

## \*\*\*\*\* Dialog

Dialog eLink: [Order File History](#)

Automated microscope slide staining appts. - has tip holder on X,Y movement arm that can access tip holders, reagent rack, slide rack and gas supply for washing or blowing operations

Patent Assignee: BIOGENEX LAB

Inventors: JONES C M; KALRA K L; TAKAYAMA G K; TSEUNG K; WONG W; WONG W B

## Patent Family (9 patents, 16 countries)

Patent Number	Kind	Date	Application Number	Kind	Date	Update Type
WO 1995010035	A2	19950413	WO 1994US11090	A	19940929	199520 B
US 5439649	A	19950808	US 1993129243	A	19930929	199537 E
WO 1995010035	A3	19950601	WO 1994US11090	A	19940929	199616 E
EP 722363	A1	19960724	EP 1994929964	A	19940929	199634 E
			WO 1994US11090	A	19940929	
EP 722363	A4	19961211	US 1992879551	A	19920504	199721 E
JP 9503304	W	19970331	WO 1994US11090	A	19940929	199723 E
			JP 1995510911	A	19940929	
EP 722363	B1	19990414	EP 1994929964	A	19940929	199919 E
			WO 1994US11090	A	19940929	
DE 69417908	E	19990520	DE 69417908	A	19940929	199926 E
			EP 1994929964	A	19940929	
			WO 1994US11090	A	19940929	
JP 3540319	B2	20040707	WO 1994US11090	A	19940929	200444 E
			JP 1995510911	A	19940929	

Priority Application Number (Number Kind Date): US 1993129243 A 19930929

## Patent Details

Patent Number	Kind	Language	Pages	Drawings	Filing Notes
WO 1995010035	A2	EN	40	12	
National Designated States, Original					
Regional Designated States, Original					
US 5439649	A	EN	22	12	
WO 1995010035	A3	EN			
EP 722363	A1	EN			PCT Application WO 1994US11090 Based on OPI patent WO 1995010035
Regional Designated States, Original					
EP 722363	A4	EN			
JP 9503304	W	JA	44		PCT Application WO 1994US11090 Based on OPI patent WO 1995010035
EP 722363	B1	EN			PCT Application WO 1994US11090 Based on OPI patent WO 1995010035
Regional Designated States, Original					
DE 69417908	E	DE			Application EP 1994929964 PCT Application WO 1994US11090 Based on OPI patent EP 722363 Based on OPI patent WO 1995010035
JP 3540319	B2	JA	19		PCT Application WO 1994US11090 Previously issued patent JP 09503304 Based on OPI patent WO 1995010035

## Alerting Abstract: WO A2

The automated microscope-slide-staining appts includes a moving arm operating on various locations. The moving arm (30) has a home position over a drain bin (26) for disposing of tips and waste. It is mounted on an X-axis track (32) that runs on shafts for Y-axis movement.

In front of the drain bin is a removable container (92) of disposable pipette tips. Adjacent to the tip box is a reagent rack (120) that can be removed for filling elsewhere. A wash/blow tip (70) and holder (80) is located to the rear of this. Slide trays (140) over heating blocks (200) and drain pan lie beside this.

USE/ADVANTAGE - Microscope examination of unstained cell and tissue preparation. Provides appts for automatically staining microscope slides with economy of materials.

## Equivalent Alerting Abstract:

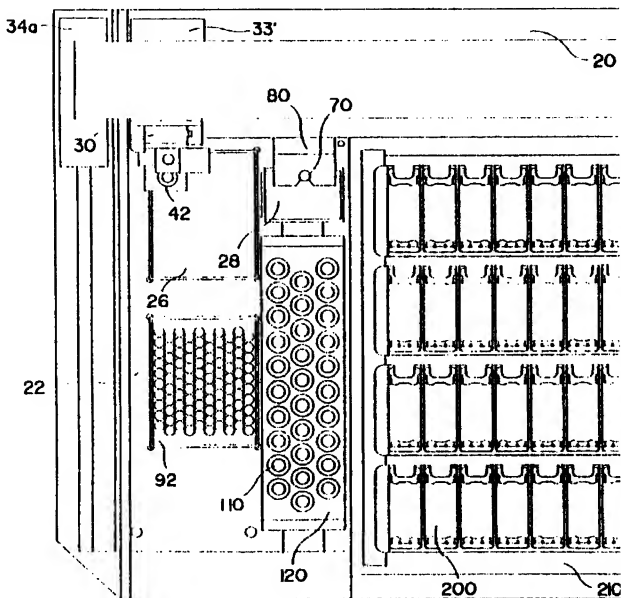
US A

The automated microscope-slide-staining appts. has a supporting frame having an attached arm moveable in three dimensions, and an appts. for moving the arm. A hollow tip head is located on the arm, and a gas supply unit alternatively supplies positive or negative gas pressure to it. A removable wash/blow tip has an exit slit, and is removably attached to the hollow tip head by a preselected arm movement. A reagent application tip holder is positioned at a second fixed location on the frame for holding a reagent application tip, which is removably attached to the hollow tip head. A reagent container holder is located at a third fixed location on the frame.

A microscope slide holder, at a fourth fixed location on the frame, removably contains the microscope slide. A controller adjusts movement of the arm, and the tip head picks up the wash/blow tip or the reagent application tip in response to arm movement and moves to one or more of the locations to pick up a reagent in the reagent container or dispense the reagent on the slide.

ADVANTAGE - Easily programmable to allow automated staining of individual slides with different techniques. Minimises waste.

Main Drawing Sheet(s) or Clipped Structure(s)



International Classification (Main): B01L-011/00, G01N-001/30

#### International Patent Classification

IPC	Level	Value	Position	Status	Version
B01L-0003/02	A	I	R		20060101
G01N-0001/28	A	N	R		20060101
G01N-0001/30	A	I	F	R	20060101
G01N-0001/31	A	I	R		20060101

G01N-0035/00 A N R 20060101  
 G01N-0035/10 A I L R 20060101  
 G02B-0021/34 A I R 20060101  
 B01L-0003/02 C I R 20060101  
 G01N-0001/28 C N R 20060101  
 G01N-0001/30 C I R 20060101  
 G01N-0035/00 C N R 20060101  
 G01N-0035/10 C I L R 20060101  
 G02B-0021/34 C I R 20060101

US Classification, Issued: 42299, 73864.01, 118300, 42263, 42267, 422100

#### Original Publication Data by Authority

##### Germany

Publication Number: DE 69417908 E (Update 199926 E)

Publication Date: 19990520

Assignee: BIOGENEX LAB; US (BIOG-N)

Language: DE

Application: DE 69417908 A 19940929 (Local application) EP 1994929964 A 19940929 (Application) WO 1994U511090 A 19940929 (PCT Application)

Priority: US 1993129243 A 19930929

Related Publication: EP 722363 A (Based on OPI patent ) WO 1995010035 A (Based on OPI patent )

Original IPC: B01L-11/00(A)

Current IPC: B01L-11/00(A)

##### European Patent Office

Publication Number: EP 722363 A1 (Update 199634 E)

Publication Date: 19960724

**AUTOMATISCHES EINFARBUNGSVERFAHREN UND - VORRICHTUNG AUTOMATED STAINING APPARATUS AND METHOD PROCEDE ET APPAREIL**

**AUTOMATISCHES DE COLORATION DES PLAQUETTES DE MICROSCOPE\*\***

Assignee: BIOGENEX LABORATORIES, 4600 Norris Canyon Road, San Ramon California 94583, US (BIOG-N)

Inventor: TSEUNG, Ken, 4018 Alyson Terrace, Fremont, CA 94538, US WONG W JONES, Christopher, Michael, 1573 Springbrook Road, Walnut Creek, CA 94596, US

KALRA, Krishan, L., 4515 Kingswood Drive, Danville, CA 94506, US

Agent: Baldock, Sharon Claire et al, Boul, Wade Tennant 27 Fumival Street, London EC4A 1PQ, GB

Language: EN

Application: EP 1994929964 A 19940929 (Local application) WO 1994U511090 A 19940929 (PCT Application)

Priority: US 1993129243 A 19930929

Related Publication: WO 1995010035 A (Based on OPI patent )

Designated States: (Regional Original) AT BE CH DE DK ES FR GB GR IE IT LI LU MC NL PT SE

Original IPC: B01L-11/00(A)

Current IPC: B01L-3/02(R,A,I,M,EP,20060101,20051008,A) B01L-3/02(R,I,M,EP,20060101,20051008,C) G01N-1/28(R,N,M,EP,20060101,20051008,A) G01N-1/28(R,N,M,EP,20060101,20051008,C) G01N-1/30(R,I,M,EP,20060101,20051220,A,F) G01N-1/30(R,I,M,EP,20060101,20051008,C) G01N-1/31(R,I,M,EP,20060101,20051008,A) G01N-35/00(R,N,M,EP,20060101,20051008,A) G01N-35/00(R,N,M,EP,20060101,20051008,C) G01N-35/10(R,I,M,EP,20060101,20051220,A,L) G01N-35/10(R,I,M,EP,20060101,20051220,C,L) G02B-21/34(R,I,M,EP,20060101,20051008,A) G02B-21/34(R,I,M,EP,20060101,20051008,C)

Current ECLA class: B01L-3/02E G01N-1/31B G02B-21/34

Current ECLA ICO class: S01N-1:28F1 S01N-1:31D S01N-35:00R S01N-35:10F1 S01N-35:10T2

**Original Abstract:** An automated microscope-slide-staining apparatus, comprising a supporting framework; an arm moveable in three dimensions attached to the framework; means for moving the arm; a hollow tip head located on the arm; means for alternatively supplying positive or negative gas pressure to the hollow tip head; a removable wash/blow tip having an exit slit, the wash/blow tip being adapted to be removably attached to the hollow tip head by a preselected movement of the arm; a wash/blow tip holder at a first fixed location on the framework; a reagent application tip holder at a second fixed location on the framework for holding a reagent application tip, the reagent application tip being adapted to be removably attached to the hollow tip head by a preselected movement of the arm; a reagent container holder at a third fixed location on the framework; a microscope slide holder at a fourth fixed location on the framework, the microscope slide holder being adapted to removably contain the microscope slide; and control means for controlling movement of the arm between the locations, whereby the tip head picks up the wash/blow tip or the reagent application tip in response to movement of the arm under control of the control means and moves to one or more of the locations to pick up a reagent in the reagent container or dispense the reagent on the slide or to dispense a gas through the wash/blow tip over the slide. Components of the apparatus and methods of staining are also part of the invention.

**Claim:** The automated microscope-slide-staining apparatus includes a moving arm operating on various locations. The moving arm (30) has a home position over a drain bin (26) for disposing of tips and waste. It is mounted on an X-axis rack (32) that runs on shafts for Y-axis movement. In front of the drain bin is a removable container (92) of disposable pipette tips. Adjacent to the tip box is a reagent rack (120) that can be removed for filling elsewhere. A wash/blow tip (70) and holder (80) is located to the rear of the tip box (140) over heating blocks (200) and drain pan lie beside this. EP 722363 A4 (Update 199721 E)

**Publication Date:** 19961211

Assignee: BIOGENEX LAB (BIOG-N)

Inventor: TSEUNG K WONG W B JONES C M KALRA K L

Language: EN

Application: EP 1994929964 A 19940929 (Local application)

Original IPC: G01N-0003(A)

Current IPC: B01L-3/02(R,A,I,M,EP,20060101,20051008,A) B01L-3/02(R,I,M,EP,20060101,20051008,C) G01N-1/28(R,N,M,EP,20060101,20051008,A) G01N-1/28(R,N,M,EP,20060101,20051008,C) G01N-1/30(R,I,M,EP,20060101,20051220,A,F) G01N-1/30(R,I,M,EP,20060101,20051008,C) G01N-1/31(R,I,M,EP,20060101,20051008,A) G01N-35/00(R,N,M,EP,20060101,20051008,A) G01N-35/00(R,N,M,EP,20060101,20051008,C) G01N-35/10(R,I,M,EP,20060101,20051220,A,L) G01N-35/10(R,I,M,EP,20060101,20051220,C,L) G02B-21/34(R,I,M,EP,20060101,20051008,A) G02B-21/34(R,I,M,EP,20060101,20051008,C)

Current ECLA class: B01L-3/02E G01N-1/31B G02B-21/34

Current ECLA ICO class: S01N-1:28F1 S01N-1:31D S01N-35:00R S01N-35:10F1 S01N-35:10T2 EP 722363 B1 (Update 199919 E)

Publication Date: 19990414

**AUTOMATISCHES EINFARBUNGSVERFAHREN UND - VORRICHTUNG AUTOMATED STAINING APPARATUS AND METHOD PROCEDE ET APPAREIL**

**AUTOMATISCHES DE COLORATION DES PLAQUETTES DE MICROSCOPE\*\***

Assignee: BIOGENEX LABORATORIES, 4600 Norris Canyon Road, San Ramon California 94583, US (BIOG-N)

Inventor: TSEUNG, Ken, 4018 Alyson Terrace, Fremont, CA 94538, US WONG, Wai, Bun, 3811 Northumberland Terrace, Fremont, CA 94556, US JONES, Christopher, Michael, 1573 Springbrook Road, Walnut Creek, CA 94596, US KALRA, Krishan, L., 4515 Kingswood Drive, Danville, CA 94506, US

Agent: Baldock, Sharon Claire et al, BOULT WADE TENNANT, 27 Fumival Street, London EC4A 1PQ, GB

Language: EN

Application: EP 1994029664 A 19940929 (Local application) WO 1994U11090 A 19940929 (PCT Application)

Priority: US 1993129243 A 19930929

Related Publication: WO 1995010035 A (Based on OPI patent)

Designated States: (Regional Original) AT BE CH DE DK ES FR GB GR IE IT LI LU MC NL PT SE

Original IPC: B01L-11/00(A)

Current IPC: B01L-3/02(R,A,L,M,EP,20060101,20051008,A) B01L-3/02(R,L,M,EP,20060101,20051008,C) G01N-1/28(R,N,M,EP,20060101,20051008,A) G01N-1/28

(R,N,M,EP,20060101,20051008,C) G01N-1/30(R,L,M,EP,20060101,20051220,A,F) G01N-1/30(R,L,M,EP,20060101,20051008,C) G01N-1/31

(R,L,M,EP,20060101,20051008,A) G01N-35/00(R,N,M,EP,20060101,20051008,A) G01N-35/00(R,N,M,EP,20060101,20051008,C) G01N-35/10

(R,L,M,EP,20060101,20051220,A,L) G01N-35/10(R,L,M,EP,20060101,20051220,C,L) G02B-21/34(R,L,M,EP,20060101,20051008,A) G02B-21/34

(R,L,M,EP,20060101,20051008,C)

Current ECLA class: B01L-3/02E G01N-1/31B G02B-21/34

Current ECLA ICO class: S01N-1:28F1 S01N-1:31D S01N-35:00R S01N-35:10F1 S01N-35:10T2

Claim: 1. Automatischer Einfrierapparat (10) mit: \* einem Halterahmen (20); einem Arm (30), der in drei Dimensionen bewegbar am Rahmen (20) befestigt ist;

Mitteln zum Bewegen des Arms; einem am Arm angeordneten Hohlspitzenkopf (40); Mitteln zum absichtlich elenden Zufuehren von positivem oder negativem Gasdruck zum

Hohlspitzenkopf; einer auswechselbaren Wasch/Blas-Spize (70) mit einem Ausgangeschlitze im wesentlichen mit einer Laenge gleich der Breite des Mikroskops

objektraeger (130), wobei die Wasch/Blas-Spize (70) so ausgebildet ist, dass sie mittels einer vorgewachten Bewegung des Arms an dem Hohlspitzenkopf (40) losbar

befestigt ist; einem Wasch/Blas-Spizenhalter (80) an einem ersten feststehenden Ort am Rahmen; einem Reagenz-Auflaefringspizenhalter (100) an einem zweiten

feststehenden Ort am Rahmen; einem Reagenz-auffangspitze (90); wobei die Reagenz-auffangspitze (90) so ausgebildet ist, dass sie an dem Hohlspitzenkopf durch

ein vorgewachtes Bewegung des Arms (30) losbar befestigt ist; einem Reagenzbehaelterhalter (120) an einem dritten feststehenden Ort am Rah men (20); einem

Mikroskopobjektraegerhalter (140) an einem vierten feststehenden Ort am Rahmen (20), wobei der Mikroskop-Objektraegerhaelter so ausgebildet ist, dass er den

Mikroskop-Objektraeger (130) auswechselbar enthalten kann; und einer Steuerung zum Steuern der Bewegung d es Arms zwischen den Orten, so dass der Spitzenkopf (40)

die Wasch/Blas-Spize oder die Reagenz-auffangspitze (90) in Antwort auf die Bewegung des Arms (30), gesueuert durch die Steuerung, aufnimmt und einen Einod er

mehrere Orte bewegt, um ein Reagenz in den Reagenzbehaelter aufzunehmen oder das Reagenz auf den Objektraeger auszugeben oder ein Gas oder eine Flussigkeit durch

die Wasch/Blas-Spize ueber dem Objektraeger auszugeben. 1. An automated staining apparatus (10), comprising: \* a supporting framework (20); an arm (30) moveable in

three dimens on s attached to said framework (20); means for moving said arm; a hollow tip head (40) located on said arm; means for alternatively supplying positive or

negative gas pressure to said hollow tip head; a removable wash/blow tip (70) having an exit slit substantially equal in length to the width of a microscope slide (130), said

wash/blow tip (70) being adapted to be removably attached to said hollow tip head (40) by a preselected movement of said arm; a wash/blow tip holder (80) at a first fixed

location on said framework; a reagent application tip holder (100) at a second fixed location on said framework for holding a reagent application tip (90); said reagent

application tip being adapted to be removably attached to said hollow tip head by a preselected movement of said arm (30); a reagent container holder (120) at a third fixed

location on said framework (20); a microscope slide holder (140) at a fourth fixed location on said framework (20), said microscope slide holder being adapted to removably

contain said microscope slide (130); and control means for controlling movement of said arm between said locations, whereby said wash tip head (40) picks up wash/blow tip

or s said reagent application tip (90) in response to movement of said arm 30 under control of said control means and moves to one or more of said locations to pick up a

reagent in said reagent container or dispense said reagent on said slide or to dispense a gas or a liquid through said wash/blow tip over said slide.

## Japan

Publication Number: JP 9503304 W (Update 199723 E)

Publication Date: 19970331

Assignee: BIOGENEX LAB (BIOG-N)

Inventor: TSEUNG K WONG W B JONES C M KALRA K L

Language: JA (44 pages)

Application: WO 1994U11090 A 19940929 (PCT Application) JP 1995510911 A 19940929 (Local application)

Priority: US 1993129243 A 19930929

Related Publication: WO 1995010035 A (Based on OPI patent)

Original IPC: G01N-1/30(A) G01N-35/10(B)

Current IPC: G01N-1/30(A) G01N-35/10(B)

Current ECLA class: B01L-3/02E G01N-1/31B G02B-21/34

Current ECLA ICO class: S01N-1:28F1 S01N-1:31D S01N-35:00R S01N-35:10F1 S01N-35:10T2JP 3540319 B2 (Update 200444 E)

Publication Date: 20040707

Language: JA (19 pages)

Application: WO 1994U11090 A 19940929 (PCT Application) JP 1995510911 A 19940929 (Local application)

Priority: US 1993129243 A 19930929

Related Publication: JP 09503304 A (Previously issued patent) WO 1995010035 A (Based on OPI patent)

Original IPC: G01N-1/30(A)

Current IPC: B01L-3/02(R,A,L,M,EP,20060101,20051008,A) B01L-3/02(R,L,M,EP,20060101,20051008,C) G01N-1/28(R,N,M,EP,20060101,20051008,A) G01N-1/28

(R,N,M,EP,20060101,20051008,C) G01N-1/30(R,L,M,EP,20060101,20051220,A,F) G01N-1/30(R,L,M,EP,20060101,20051008,C) G01N-1/31

(R,L,M,EP,20060101,20051008,A) G01N-35/00(R,N,M,EP,20060101,20051008,A) G01N-35/00(R,N,M,EP,20060101,20051008,C) G01N-35/10

(R,L,M,EP,20060101,20051220,A,L) G01N-35/10(R,L,M,EP,20060101,20051220,C,L) G02B-21/34(R,L,M,EP,20060101,20051008,A) G02B-21/34

(R,L,M,EP,20060101,20051008,C)

Current ECLA class: B01L-3/02E G01N-1/31B G02B-21/34

Current ECLA ICO class: S01N-1:28F1 S01N-1:31D S01N-35:00R S01N-35:10F1 S01N-35:10T2

## United States

Publication Number: US 5439649 A (Update 199537 E)

Publication Date: 19950808

\*\*Automated staining apparatus\*\*

Assignee: BioGenex Laboratories (BIOG-N)

Inventor: Wong, Wai Bun Takayama, Glenn K. Jones, Christopher M. Tseung, Ken, CA, US Kalra, Krishan L.

Agent: Neely, Richard Cserr, Luaua

Language: EN (22 pages, 12 drawings)

Application: US 1993129243 A 19930929 (Local application)

Original IPC: B01L-11/00(A)

Current IPC: B01L-3/02(R,A,L,M,EP,20060101,20051008,A) B01L-3/02(R,L,M,EP,20060101,20051008,C) G01N-1/28(R,N,M,EP,20060101,20051008,A) G01N-1/28

(R,N,M,EP,20060101,20051008,C) G01N-1/30(R,L,M,EP,20060101,20051220,A,F) G01N-1/30(R,L,M,EP,20060101,20051008,C) G01N-1/31

(R,L,M,EP,20060101,20051008,A) G01N-35/00(R,N,M,EP,20060101,20051008,A) G01N-35/00(R,N,M,EP,20060101,20051008,C) G01N-35/10

(R,L,M,EP,20060101,20051220,A,L) G01N-35/10(R,L,M,EP,20060101,20051220,C,L) G02B-21/34(R,L,M,EP,20060101,20051008,A) G02B-21/34

(R,L,M,EP,20060101,20051008,C)

Current ECLA class: B01L-3/02E G01N-1/31B G02B-21/34

Current ECLA ICO class: S01N-1:28F1 S01N-1:31D S01N-35:00R S01N-35:10F1 S01N-35:10T2

Original US Class (main): 42299

Original US Class (secondary): 73864.01 118300 42263 42267 422100

Original Abstract: An automated microscope-slide-staining apparatus, having a supporting framework; an arm moveable in three dimensions attached to the framework;

apparatus for moving the arm; a hollow tip head located on the arm; apparatus for alternatively supplying positive or negative gas pressure to the hollow tip head; a removable

wash/blow tip having an exit slit, the wash/blow tip being adapted to be removably attached to the hollow tip head by a preselected movement of the arm; a wash/blow tip

holder at a first fixed location on the framework; a reagent application tip holder at a second fixed location on the framework for holding a reagent application tip; the reagent

application tip being adapted to be removably attached to the hollow tip head by a preselected movement of the arm; a reagent container holder at a third fixed location on the

framework; a microscope slide holder at a fourth fixed location on the framework, the microscope slide holder being adapted to removably contain the microscope slide; and control apparatus for controlling movement of the arm between the locations, whereby the tip head picks up the wash/blow tip or the reagent application tip in response to movement of the arm under control of the control apparatus and moves to one or more of the locations to pick up a reagent in the reagent container or dispense the reagent on the slide or to dispense a gas through the wash/blow tip over the slide. Components of the apparatus and methods of staining are also part of the invention.

**Claim:** 1. An automatic apparatus for staining a microscope slide, comprising: a supporting framework; an arm moveable in three dimensions attached to said framework; means for moving said arm; a hollow tip head located on said arm, means for alternatively supplying positive or negative gas pressure to said hollow tip head to withdraw or dispense gas or liquid through said hollow tip head; a removable wash/blow tip having an exit slit substantially equal in length to the width of said microscope slide, said wash/blow tip being adapted to be removably attached to said hollow tip head by a preselected movement of said arm; a wash/blow tip holder at a first fixed location on said framework; a reagent application tip holder at a second fixed location on said framework for holding a reagent application tip, said reagent application tip being adapted to be removably attached to said hollow tip head by a preselected movement of said arm; a reagent container holder at a third fixed location on said framework; a microscope slide holder at a fourth fixed location on said framework, said microscope slide holder being adapted to removably contain said microscope slide; and control means operatively connected to said means for moving said arm and said means for alternatively supplying positive or negative gas pressure, for controlling movement of said arm between said locations, to cause said tip head to pick up said wash/blow tip or said reagent application tip and to move to one or more of said locations to withdraw a reagent from said reagent container or to dispense said reagent on said slide through said reagent application tip or to dispense a gas or liquid over said slide through said wash/blow tip.

#### WIPO

Publication Number: WO 1995010035 A2 (Update 199520 B)

Publication Date: 19950413

\*\*AUTOMATED STAINING APPARATUS AND METHOD\*\*

Assignee: BIOGENEX LABORATORIES, US (BIOG-N)

Inventor: TSEUNG, KEN, S WONG, WAI, BUN, US JONES, CHRISTOPHER, MICHAEL, US KALRA, KRISHAN, L., US

Language: EN (40 pages, 12 drawings)

Application: WO 1994US1090 A 19940929 (Local application)

Priority: US 1993129243 A 19930929

Designated States: (National Original) JP (Regional Original) AT BE CH DE DK ES FR GB GR IE IT LU MC NL PT SE

Original IPC: G01N-000(A)

Current IPC: B01L-302(R,A),L.M.EP,20060101,20051008,A) B01L-302(R,L,M,EP,20060101,20051008,C) G01N-1/28(R,N,M,EP,20060101,20051008,A) G01N-1/28

(R,N,M,EP,20060101,20051008,C) G01N-1/30(R,L,M,JP,20060101,20051220,A,F) G01N-1/30(R,L,M,EP,20060101,20051008,C) G01N-1/31

(R,L,M,JP,20060101,20051008,A) G01N-3500(R,N,M,EP,20060101,20051008,A) G01N-3500(R,N,M,EP,20060101,20051008,C) G01N-35/10

(R,L,M,JP,20060101,20051220,A,L) G01N-35/10(R,L,M,JP,20060101,20051220,C,L) G02B-21/34(R,L,M,EP,20060101,20051008,A) G02B-21/34

(R,L,M,EP,20060101,20051008,C)

Current ECLA class: B01L-302E G01N-1/31B G02B-21/34

Current ECLA ICO class: S01N-1/28F1 S01N-1/31D S01N-3500R S01N-35:10F1 S01N-35:10T2

**Original Abstract:** An automated microscope-slide-staining apparatus, comprising a supporting framework; an arm moveable in three dimensions attached to the framework; means for moving the arm; a hollow tip head located on the arm, means for alternatively supplying positive or negative gas pressure to the hollow tip head; a removable wash/blow tip having an exit slit, the wash/blow tip being adapted to be removably attached to the hollow tip head by a preselected movement of the arm; a wash/blow tip holder at a first fixed location on the framework; a reagent application tip holder at a second fixed location on the framework for holding a reagent application tip, the reagent application tip being adapted to be removably attached to the hollow tip head by a preselected movement of the arm; a reagent container holder at a third fixed location on the framework; a microscope slide holder at a fourth fixed location on the framework, the microscope slide holder being adapted to removably contain the microscope slide; and control means for controlling movement of the arm between the locations, whereby the tip head picks up the wash/blow tip or the reagent application tip in response to movement of the arm under control of the control means and moves to one or more of the locations to pick up a reagent in the reagent container or dispense the reagent on the slide or to dispense a gas through the wash/blow tip over the slide. Components of the apparatus and methods of staining are also part of the invention. [WO 1995010035 A3 (Update 199616 E)]

Publication Date: 19950601

Assignee: BIOGENEX LAB (BIOG-N)

Inventor: TSEUNG K WONG W B JONES C M KALRA K L

Language: EN

Application: WO 1994US1090 A 19940929 (Local application)

Priority: US 1993129243 A 19930929

Original IPC: G01N-000(A)

Current IPC: B01L-302(R,A),L.M.EP,20060101,20051008,A) B01L-302(R,L,M,EP,20060101,20051008,C) G01N-1/28(R,N,M,EP,20060101,20051008,A) G01N-1/28

(R,N,M,EP,20060101,20051008,C) G01N-1/30(R,L,M,JP,20060101,20051220,A,F) G01N-1/30(R,L,M,EP,20060101,20051008,C) G01N-1/31

(R,L,M,JP,20060101,20051008,A) G01N-3500(R,N,M,EP,20060101,20051008,A) G01N-3500(R,N,M,EP,20060101,20051008,C) G01N-35/10

(R,L,M,JP,20060101,20051220,A,L) G01N-35/10(R,L,M,JP,20060101,20051220,C,L) G02B-21/34(R,L,M,EP,20060101,20051008,A) G02B-21/34

(R,L,M,EP,20060101,20051008,C)

Current ECLA class: B01L-302E G01N-1/31B G02B-21/34

Current ECLA ICO class: S01N-1/28F1 S01N-1/31D S01N-3500R S01N-35:10F1 S01N-35:10T2

Derwent World Patents Index

© 2008 Derwent Information Ltd. All rights reserved.

Dialog® File Number 351 Accession Number 7124147



**DEUTSCHES  
PATENT- UND  
MARKENAMT**

12 **Übersetzung der  
europäischen Patentschrift**  
97 **EP 0 722 363 B 1**  
10 **DE 694 17 908 T 2**

51 Int. Cl.<sup>6</sup>  
**B 01 L 11/00**

**DE 694 17 908 T 2**

21	Deutsches Aktenzeichen:	694 17 908.6
26	PCT-Aktenzeichen:	PCT/US94/11090
36	Europäisches Aktenzeichen:	94 929 964.8
37	PCT-Veröffentlichungs-Nr.:	WO 95/10035
38	PCT-Anmeldetag:	29. 9. 94
37	Veröffentlichungstag der PCT-Anmeldung:	13. 4. 95
37	Erstveröffentlichung durch das EPA:	24. 7. 96
37	Veröffentlichungstag der Patenterteilung beim EPA:	14. 4. 99
37	Veröffentlichungstag im Patentblatt:	25. 11. 99

- 30 Unionspriorität:  
129243                      29. 09. 93    US
- 73 Patentinhaber:  
Biogenex Laboratories, San Ramon, Calif., US
- 73 Vertreter:  
Glawe, Delfs, Moll & Partner, Patentanwälte, 80538  
München
- 64 Benannte Vertragsstaaten:  
AT, BE, CH, DE, DK, ES, FR, GB, GR, IE, IT, LI, LU, MC,  
NL, PT, SE

- 72 Erfinder:  
TSEUNG, Ken, Fremont, CA 94538, US; WONG,  
Wai, Bun, Fremont, CA 94556, US; JONES,  
Christopher, Michael, Walnut Creek, CA 94596, US;  
KALRA, Krishan, L., Danville, CA 94506, US

59 **AUTOMATISCHES EINFÄRBUNGSVERFAHREN UND -VORRICHTUNG**

Anmerkung: Innerhalb von neun Monaten nach der Bekanntmachung des Hinweises auf die Erteilung des europäischen Patents kann jedermann beim Europäischen Patentamt gegen das erteilte europäische Patent Einspruch einlegen. Der Einspruch ist schriftlich einzureichen und zu begründen. Er gilt erst als eingelegt, wenn die Einspruchsgebühr entrichtet worden ist (Art. 99 (1) Europäisches Patentübereinkommen).

Die Übersetzung ist gemäß Artikel II § 3 Abs. 1 IntPatÜG 1991 vom Patentinhaber eingereicht worden. Sie wurde vom Deutschen Patent- und Markenamt inhaltlich nicht geprüft.

**DE 694 17 908 T 2**

## Automatisches Einfärbungsverfahren und -vorrichtung

Die mikroskopische Untersuchung von nicht gefärbten Zell- und Gewebepreparationen leidet oft an einem Fehlen von Kontrast zwischen einzelnen Zellen und der Hintergrundmatrix oder zwischen einzelnen Zellteilen. Um diese Schwierigkeit zu beseitigen, sind bei der mikroskopischen Untersuchung von Geweben über ein Jahrhundert lang Farben (Färbemittel), die von Zellen oder Teilen der Zellen unterschiedlich aufgenommen werden, verwendet worden.

Wegen der Art und Weise, mit welcher Objektträger mit Gewebepreparationen hergestellt werden (siehe Elias, J. "Immunohistopathology: A practical Approach to Diagnosis" ASCO Press, 1990, Seiten 3-4, for examples of such preparation), können die Größe und/oder der Ort einer Gewebeprobe auf einem Mikroskopobjektträger beträchtlich innerhalb einer großen Fläche des Objektträgers variieren. Für das Aufbringen eines Färbemittels an dem korrekten Ort auf einem Objektträger und für das Schaffen von Spülen und anderen Manipulationsschritten in geeigneten Zeiten und richtigen Mengen, wurden bis vor kurzem alle derartigen Einfärbvorgänge von Hand durchgeführt. Es ist klar zu ersehen, daß jedoch moderne Laboratorien, die eine große Anzahl von Gewebepreparationen untersuchen, es wünschenswert finden, den Einfärbvorgang zu automatisieren. Demgemäß haben eine Anzahl von Herstellern eine Ausrüstung für automatisches Einfärben von Gewebepreparationen auf Mikroskopobjektträgern entwickelt.

Rahmen befestigt ist; Mitteln zum Bewegen des Arms; einem am Arm angeordneten Hohlspitzenkopf; Mitteln zum abwechselnden Zuführen von positivem oder negativem Gasdruck zum Hohlspitzenkopf; einer auswechselbaren Wasch-/Blaspitze mit einem Ausgangsschlitz im wesentlichen mit einer Länge gleich der Breite des Mikroskopobjektträgers, wobei die Wasch-/Blaspitze so ausgebildet ist, daß sie mittels einer vorgewählten Bewegung des Arms an dem Hohlspitzenkopf lösbar befestigt ist; einem Wasch-/Blaspitzenhalter an einem ersten feststehenden Ort am Rahmen; einem Reagenz-Aufbringspitzenhalter an einem zweiten feststehenden Ort am Rahmen zum Halten einer Reagenz-Aufbringspitze, wobei die Reagenz-Aufbringspitze so ausgebildet ist, daß sie an dem Hohlspitzenkopf durch eine vorgewählte Bewegung des Arms lösbar befestigt ist; einem Reagenz-Behälterhalter an einem dritten feststehenden Ort am Rahmen; einem Mikroskopobjektträgerhalter an einem vierten feststehenden Ort am Rahmen, wobei der Mikroskopobjektträgerhalter so ausgebildet ist, daß er den Mikroskopobjektträger auswechselbar enthalten kann; und einer Steuerung zum Steuern der Bewegung des Arms zwischen den Orten, so daß der Spitzenkopf die Wasch-/Blaspitze oder die Reagenz-Aufbringspitze in Antwort auf die Bewegung des Arms, gesteuert durch die Steuerung, aufnimmt und an einen oder mehrere Orte bewegt, um ein Reagenz in den Reagenzbehälter aufzunehmen oder das Reagenz auf den Objektträger auszugeben oder ein Gas oder eine Flüssigkeit durch die Wasch-/Blaspitze über dem Objektträger auszugeben.

Die Erfindung schafft auch verschiedene Subkomponenten des Apparates, die speziell für das Einfärben von Gewebe auf Objektträgern mit diesem Apparat ausgebildet sind. Eine Schlüsselkomponente ist ein Wasch-/Blaskopf, der ein Hohlkörperelement mit einem Innenhohlraum aufweist, der zugreifbar ist, wenn diese Teile gelöst sind; ein linearer Ausgangsschlitz, der eine Fluidkommunikation zwischen dem Innenhohlraum und der Außenumgebung, welche die Spitze umgibt, schafft, wobei der lineare Ausgangsschlitz im wesent-



lichen eine Länge gleich der Breite des Mikroskopobjektträgers hat, mit dem die Spitze verwendet werden soll; und Mittel zum lösbaren Befestigen des Hohlkörperelementes an einem Hohlspitzenkopf in dem Apparat gemäß der Erfindung und Schaffen eines Zugangs zu dem Innenhohlraum für eine Gas- oder Flüssigkeitszufuhr durch den Spitzenkopf.

Zusätzlich führt der Apparat eine Technik zum Aufbringen von Färbemittel auf Gewebepreparationen an unbekannten (einem Instrument) Orten auf einzelnen Objektträgern, was für den Apparat gemäß der vorliegenden Erfindung nicht spezifisch ist, sondern was an eine andere automatisierte Ausrüstung oder an manuelle Vorgänge angepaßt werden kann. Dieses Verfahren umfaßt Aufbringen eines dünnen Films aus Wasser auf eine horizontale Oberfläche eines Mikroskopobjektträgers und Aufbringen eines wasserlöslichen Färbemittelreagenz auf den Wasserfilm in einem Muster, das nicht ausreicht, um den Objektträger vollständig abzudecken, wenn der Objektträger trocken ist, wodurch das Reagenz durch den Film diffundiert, um im wesentlichen die gesamte Oberfläche zu erreichen, auf der ein Gewebe liegt, wobei ein Minimalvolumen des Reagenz verwendet wird.

Der Apparat wird nun zusammen mit seinem Betrieb beschrieben, wonach der Apparat und verschiedene Komponententeile im einzelnen anhand der Figuren beschrieben werden, die einen Teil der vorliegenden Veröffentlichung bilden.

Der Apparat gemäß der Erfindung hat einen Halterahmen, an welchem ein Arm in drei Richtungen bewegbar befestigt ist. Motoren oder andere Mittel zum Bewegen des Arms sind unter Steuerung eines Computers oder einer anderen elektronischen Steuervorrichtung vorgesehen, die ein Programmieren der Bewegung des Arms zwischen unterschiedlichen Arbeitsorten an oder innerhalb des Halterahmens zuläßt. An dem Arm ist ein Hohlspitzenkopf angeordnet, so daß Flüssigkeiten oder Luft durch den spitzen Kopf ausgegeben oder herausgezogen werden



die Spitze aufgebracht werden, verschwendet werden. Bei dem Blasvorgang, der überschüssige Wasch-/Pufferlösung entfernt, schafft der Ausgangsschlitz an der Wasch-/Blasspitze eine "Wand" aus Luft, die überschüssige Flüssigkeit von der Oberfläche eines Mikroskopobjektträgers stößt, wenn die Spitze und parallel zu einem Mikroskopobjektträger geführt wird (später im einzelnen beschrieben). Diese Wasch-/Blasspitze ist so ausgebildet, daß sie lösbar an demselben Hohlspitzenkopf befestigt werden kann, an welchem die anordenbaren Pipettenspitzen befestigt sind. Beide dieser Befestigungs-(und gegebenenfalls Löse-)Vorgänge können durch eine vorgewählte Bewegung des Arms durchgeführt werden, weitgehend auf eine gleiche Art und Weise, so daß die Wegwerf-Pipettenspitzen nun an das Ende einer handbetätigten Pipette angepreßt und später von dieser entfernt werden.

Der Halterahmen des Apparates ist mit Haltern an feststehenden Orten am Halterahmen sowohl für die Wasch-/Blasspitze als auch die Reagenzspitzen, neben anderen entfernbaren Teilen, vorgesehen. Somit erlaubt das Programmieren des Arms, damit dieser sich zu einem bestimmten feststehenden Ort bewegt und eine vorgewählte Bewegung oder einen anderen vorstehend erörterten Betrieb durchführt, daß die einzelnen Spitzen an dem Hohlspitzenkopf plaziert oder von diesem gelöst werden. Ein Halter für einen Reagenzbehälter (der Reagenzbehälter ist für Färbemittel oder verschiedene zum Färbemittel zugehörige Lösungen) und ein Mikroskopobjektträgerhalter sind ebenfalls auf einem Halterahmen an anderen feststehenden Orten vorhanden. Auf diese Art und Weise können standardisierte Bewegungen des Arms in der Steuereinheit programmiert sein, so daß individuelle Mikroskopobjektträger an spezifischen feststehenden Orten in dem Mikroskopobjektträgerhalter mit Reagenz und/oder Waschfluids behandelt werden können, die von den Reagenzbehältern oder von Flüssigkeiten, welche durch den Hohlspitzenkopf am bewegbaren Arm zugeführt worden sind, erhalten worden sind.

Bei einem typischen Betrieb des Apparates gemäß der Erfindung sind mehrere Objektträger, die jeder im allgemeinen an einem gewissen Ort auf ihrer Oberseite eine Gewebeprobe haben, horizontal in einem Trog platziert, der in den Apparat an einem feststehenden Ort eingesetzt ist, üblicherweise einem Ort, der Registerstifte hat, welche in Registerlöcher in dem Trog passen (oder ähnliche Registermittel), so daß die einzelnen Mikroskopobjektträger immer in derselben Relativposition auf dem Rahmen des Apparates angeordnet sind. Der Apparat ist für das Behandeln der einzelnen Objektträger geeignet programmiert und Reagenzien und Reagenzbehälter sind an ihren eigenen vorbestimmten Orten in dem Apparat auf die gleiche Art und Weise wie der Trog, wie vorstehend beschrieben, platziert. Reagenz-Applikationsspitzen sind ebenfalls zum Aufnehmen durch den bewegbaren Arm zur Verfügung gestellt. Beispielsweise kann eine Standardbox mit 1-ml-Pipettenspitzen in dem Apparat an ihrem vorherbestimmten Ort platziert werden.

Wenn erst einmal alle Komponenten an Ort und Stelle sind, führt der Apparat die Schritte Applikation von Reagenz, Inkubation, Heizen (falls notwendig oder zweckmäßig) und Probspülen durch, um den gewünschten Färbeprozess durchzuführen. Bei einer typischen Betriebssequenz nimmt der bewegbare Arm eine lösbare Wasch-/Blasspitze mit einem schlitzförmigen Ausgang auf und auf jeden der Probenobjektträger, die in einem bestimmten Zyklus behandelt werden, wird eine Pufferlösung durch eine Flüssigkeitszuführleitung und ein Waschpufferreservoir, das über eine Zuführleitung an dem Hohlspitzenkopf befestigt ist, aufgebracht. Der Apparat verwendet dann dieselbe Wasch-/Blasspitze zum Abblasen von überschüssigem Puffer von dem Objektträger vor dem Zuführen von Reagenz. Dies wird durchgeführt, indem Luft durch die Spitze geblasen wird, während der Kopf entlang der Länge des Objektträgers läuft; aus dem Schlitz tritt eine "Wand" aus Luft aus und entfernt den überschüssigen Puffer von dem

Objektträger, ohne daß die Gewebeprobe abgetrennt wird. Auf dem Objektträger wird eine geringe Menge Puffer belassen, die zu dem Ausbreiten des Reagenz beiträgt. Die Wasch-/Blasspitze wird dann durch den automatisierten Arm in ihren Halter zurückgeführt.

Der Arm nimmt dann aus der Pipettenspitzenbox, die in den Reagenz-Applikationsspitzenhalter im Apparat eingesetzt worden ist, eine Einwegpipette heraus. Der Arm mit der daran befestigten Pipettenspitze nimmt aus einer Reagenzampulle ein Reagenz auf, das auf einen Objektträger oder eine Gruppe von Objektträgern aufgebracht werden soll. Mit dem Reagenz können gleichzeitig eine Anzahl von Objektträgern behandelt werden. Das Reagenz wird auf den Objektträger in einem vorher bezeichneten Muster aufgebracht, das in Kombination mit dem dünnen Flüssigkeitsfilm auf dem Mikroskopobjektträger zusammenarbeitet, um ein Ausbreiten des Reagenz über die gesamte Oberfläche des Objektträgers, auf welchem das Gewebe befestigt sein kann, ausgebreitet wird. Der dünne Flüssigkeitsfilm ermöglicht, daß weniger Reagenz verwendet werden kann als dies erforderlich wäre, wenn kein Film vorhanden wäre, der zu dem Ausbreiten des Reagenz beiträgt.

Die Einwegpipettenspitze wird dann weggebrochen und der bewegbare Arm nimmt die Wasch-/Blasspitze für das Zusetzen von Puffer und nachfolgendem Wegblasen von überschüssigem Puffer für die nächste Gruppe von zu bearbeitenden Objektträgern auf, während die ersten Gruppe von Objektträgern mit dem Reagenz inkubiert werden und danach wird die Wasch-/Blasspitze in ihren Halter zurückgeführt. Der Arm nimmt dann die nächste zur Verfügung stehende Einwegpipettenspitze aus der Spitzenbox auf und wie zuvor wird Reagenz in die Spitze eingezogen und aufgebracht. Geeignete Schritte werden so lange wiederholt, bis alle Objektträger mit Reagenz behandelt worden sind oder bis eine Reagenzinkubation been-

det ist, so daß Reagenzien von den entsprechenden Objekt-trägern entfernt werden müssen.

Wenn eine Reagenzinkubation beendet ist, werden die Objektträger gespült, wenn der bewegbare Arm wieder die Wasch-/Blaspitze aufnimmt und es wird auf den Objektträger Puffer aufgebracht, um den Hauptteil des Reagenz abzuspülen. Der Wasch-/Blaskopf bläst dann den überschüssigen Puffer von dem Objektträger und der Objektträger wird ein zweites Mal, falls notwendig, mit dem über die Leitung zur Verfügung stehenden Puffer gespült. Dieser Vorgang des Spülens und Trocknens eines Objektträgers wird, wie notwendig, in Abhängigkeit von dem individuellen Färbemittel und dem zweckmäßigen Vorgang zum Spülen des Reagenz wiederholt. Der Steuermechanismus, im allgemeinen ein programmierbarer Computer, hält den Zeitablauf der unterschiedlichen Inkubationszeiten ein und wiederholt die vorstehenden Schritte, falls dies zweckmäßig ist, um Reagenz auf alle Objektträger aufzubringen, die in den Trog eingesetzt worden sind.

Ein spezielles Merkmal des Apparates gemäß der Erfindung, das eine effiziente Verwendung des Reagenz erlaubt, ist das Verfahren des Ausbreitens des Reagenz, wie vorstehend beschrieben und wie weiter im einzelnen im folgenden beschrieben. Wenn ein wäßriges Standard-Färbereagenz auf einen Glasobjektträger getropft wird, neigt das Reagenz dazu, an dem Ort zu bleiben, wo es aufgetropft ist, anstatt daß es sich über die gesamte Oberfläche des Objektträgers verbreitet. Da der Ort des Gewebepreparats auf einem Objektträger unterschiedlich ist und von Objektträger zu Objektträger nicht an demselben Ort liegt, mußte bei früheren automatisierten Vorgängen das Reagenz über die gesamte Fläche des Objektträgers aufgebracht werden. Obwohl dieses durchgeführt werden könnte, indem eine relativ große Menge eines gelösten Reagenz aufgebracht wurde, erlauben nicht alle gelösten Vorgänge die Verwendung eines gelösten Reagenz und einige Einfärbemittel sind so teuer, daß das Aufbringen von

konzentriertem Reagenz auf den gesamten Objektträger, einschließlich der Flächen, wo kein Gewebe vorhanden ist, ein Hauptkostenfaktor des Vorganges wäre. Demgemäß wurde ein spezielles Aufbringsystem zur Verwendung in dem Apparat gemäß der vorliegenden Erfindung geschaffen, dieses System kann im allgemeinen auf die hier beschriebene Art und Weise auch für eine andere automatisierte Ausrüstung verwendet werden.

Der Objektträger, auf welchen das Einfärbemittel aufgebracht wird, wird zuerst mit einer wäßrigen Waschlösung gewaschen, üblicherweise einem Puffer, der ein oder mehrere Tenside enthält, die die Oberflächenspannung von Wasser verringern. Es ist jedoch nicht zufriedenstellend, nur einen Objektträger mit einer wäßrigen Lösung eines Tensids zu überfluten, da ein konzentriertes Reagenz, welches auf den Objektträger aufgebracht wird, nur auf dem Objektträger verdünnt wird. Demgemäß ist die Wasch-/Blasspitze gemäß der Erfindung so gestaltet, daß überschüssiger Puffer von den gewaschenen Objektträgern abgeblasen werden kann, um einen dünnen Film einer wäßrigen Lösung zu erzeugen. Die Höhe des Wasch-/Blassspitzen Schlitzausgangs über dem Mikroskopobjektträger, der Druck der Druckluft, die durch die Spitze ausgeblasen wird, und die Bewegungsgeschwindigkeit der Spitze sind so gewählt, daß eine kontrollierte Menge Puffer auf dem Objektträger verbleibt. Wenn zu viel Puffer bleibt, werden die Reagenzien, wie vorstehend erörtert, verdünnt und werden nicht korrekt arbeiten. Wenn zu wenig Puffer übrig bleibt, wird der Puffer vor dem Aufbringen von Reagenz verdampfen und die Reagenzien werden sich nicht ausbreiten. Spezifische Techniken für das Steuern der Wasch-/Blasspitze zum Auswählen der Puffermenge sind im folgenden beschrieben.

Zusätzlich zu dem Puffer und zur Verwendung der Wasch-/Blasspitze, wie vorstehend beschrieben, schafft das Verfahren gemäß der Erfindung auch ein Ausgeben der Reagenzien



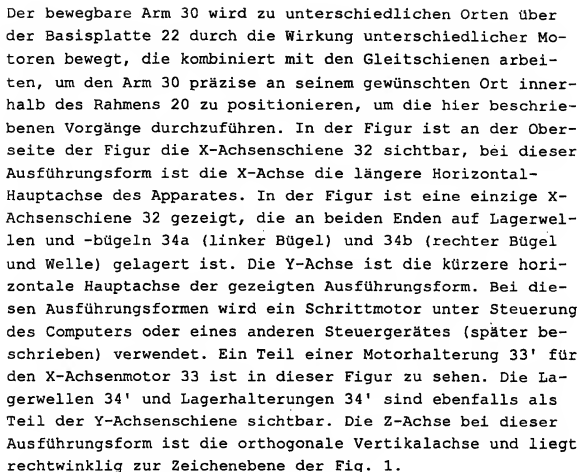


die Vorderseite des Apparates 10 an der Unterseite der Figur.

In dieser Ansicht ist der bewegbare Arm 30 in der oberen linken Ecke (hinten links, horizontal gesehen) im Inneren des Halterrahmens 20 zu sehen. Der Halterrahmen 20 ist aus verschiedenen Komponenten, wie beispielsweise der Basisplatte 22 und Seitenplatten 24, gebildet, die eine Kabine bilden, welche die Funktionsteile des Apparates 10 umgibt. Die verschiedenen Orte (und entsprechenden Teile des Apparates oder Materialien, welche in den Apparat an diesen Orten eingesetzt werden) sind auf der Basisplatte 22 sichtbar. Der bewegbare Arm 30 wird die Vorgänge des Apparates durchführen und ist in seiner Ausgangsposition in der rückwärtigen linken Ecke des Apparates zu sehen (oberer linker Teil in Fig. 1). Etwas vor und rechts von der Arm-Ausgangsposition befindet sich ein Entwässerungsraum 26, der einfach ein Behälter ist, in welchen die Pipettenspitzen 90 (später beschrieben) geworfen werden. Der Entwässerungsraum 26 kann mit einer Entwässerungsleitung zu einem Abfallbehälter versehen sein und ist auf jeden Fall aus seinem Standardort zum Wegwerfen der Spitzen (und wahlweisen Abziehen von gesammeltem Fluid) herausnehmbar. Dieser und andere Teile des Apparats sind so ausgebildet, daß sie an einem speziellen Ort auf der Basisplatte 22 gehalten werden können, indem ineinander passende Vorsprünge und Aussparungen oder andere Mittel zum Anordnen des angegebenen Apparateteils auf der Basisplatte an einem feststehenden Ort vorgesehen sind.

Direkt vor dem Entwässerungsraum 26 befindet sich bei dieser ersten Ausführungsform der feststehende Ort für den Reagenz-Applikationsspitzenhalter 100 (in dieser Ansicht nicht sichtbar). Bei dieser ersten Ausführungsform ist der Halter 100 so ausgebildet, daß er eine Standard-Pipettenspitzenbox 92, die ein Feld von Einwegpipettenspitzen 90 enthält, halten kann. Ein Beispiel für einen geeigneten





In einer bevorzugt arbeitenden Ausführungsform, wären flexible Elektronikleitungen und Leitungen (Luft- und Flüssigkeitszuführleitungen) in dieser Figur sichtbar, die von dem bewegbaren Arm 30 zu geeigneten Fluidvorratsbehältern oder elektronischer Steuerausrüstung führen würden. Diese Leitungen sind in der Fig. 1 der Klarheit wegen nicht gezeigt, aber sie werden später anhand der spezifischen Teile des Apparates beschrieben. Diese Zuführleitungen sind ausreichend lang und flexibel, um den bewegbaren Arm 30 in die Lage zu versetzen, daß er einen leichten Zugang zu jedem Ort innerhalb des Betriebsraumes hat, der erforderlich ist, um die Vorgänge des Apparates auszuführen. Die verschiedenen Zuführleitungen werden üblicherweise im oberen Teil des Innenraumes des Halterahmens 20 gehalten, typischerweise unter Verwendung eines elastischen Haltebügels, der an den



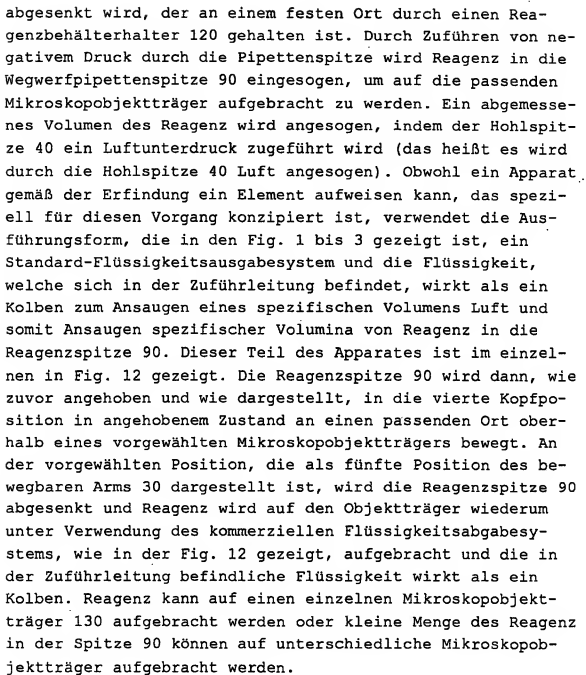
Doppelpfeil auf der Z-Schiene 36 dargestellt ist. Wenn der bewegbare Arm den geeigneten Ort oberhalb eines vorgewählten Mikroskopobjektträgers erreicht, wie dies in der vierten Position des bewegbaren Arms 30 dargestellt ist, wird der Arm wieder abgesenkt, um die Wasch-/Blasspitze auf einer geeigneten Höhe oberhalb des gewählten Mikroskopobjektträgers zu positionieren. Bei einer bevorzugten Ausführungsform ist die Spitze 70 an einem Ende (beispielsweise dem vorderen Ende) des Mikroskopobjektträgers 130 positioniert und ein Puffer oder eine Waschflüssigkeit wird über die Flüssigkeitszuführleitung 62 (in dieser Figur nicht sichtbar; siehe Fig. 12) zugeführt, wenn die Spitze 70 in einem einzelnen Lauf zu der Rückseite des Mikroskopobjektträgers 130 bewegt wird. Falls gewünscht, kann der Blastrockenvorgang dann an dem selben Objektträger durchgeführt werden, indem über eine Luftzuführleitung Druckluft zugeführt wird, wenn die Spitze 70 in die vordere Position des Mikroskopobjektträgers 130 zurück bewegt wird. Es ist jedoch auch möglich und bei einigen Ausführungsformen vorzuziehen, die Spitze 70 zu einem zweiten Mikroskopobjektträger zu bewegen, um Puffer zuzusetzen, so daß der Puffer, der dem ersten Mikroskopobjektträger zugesetzt ist, auf dem Objektträger für eine vorgewählte Zeitspanne vor dem Entfernen verbleiben kann. Nachdem Puffer einer vorgewählten Anzahl von Objektträgern zugesetzt worden ist, wird der bewegbare Arm 30 zu dem ersten Objektträger der Gruppe rückgeführt und der Blasvorgang kann beginnen.

Nach Beendigung eines Waschzyklus auf die beschriebene Art und Weise, wird der bewegbare Arm 30 in die Aufnahmeposition zurückgeführt, die an dem zweiten Ort des bewegbaren Arms gezeigt ist, und die Wasch-/Blasspitze 70 wird von dem Hohlspitzenkopf 40 entfernt, indem der Arm 30 auf die geeignete Höhe vor dem Wasch-/Blasspitzenhalter 80 abgesenkt wird, die Wasch-/Blasspitze 70 im Halter 80 bewegt wird und der Arm 30 so angehoben wird, daß die Spitze 70 im Halter 80 zurückgehalten wird. Der bewegbare Arm 30 steht dann für

andere Vorgänge, wie im folgenden beschrieben, zur Verfügung.

Der Halter 80 ist so ausgebildet, daß er die Spitze 70 eng in einer einzigen, feststehenden Position hält. Obwohl dies auf verschiedene Art und Weisen durchgeführt werden kann, zeigen die Fig. 1 und 2 eine Ausführungsform, bei der der Hals der Spitze 70 (siehe Fig. 6 für detaillierte Ansichten der Wasch-/Blasspitze 70) eng in einem Preßpassungssegment gehalten ist, das den oberen Teil des Halters 80 bildet. Das Preßpassungssegment hält den Stiel der Spitze 70 eng umfaßt und verhindert, daß er in Richtung nach oben entfernt wird, erlaubt jedoch ein Herausnehmen in einer Richtung nach vorne. Auf diese Art und Weise kann der bewegbare Arm 30 zum Halter 80 zurückkehren und stellt immer den Stiel der Spitze 70 zur weiteren Aufnahme und zur weiteren Verwendung zur Verfügung.

Fig. 3 ist eine weitere Vorderansicht derselben Ausführungsform wie in den Fig. 1 und 2 gezeigt, in welcher wiederum der bewegbar Arm an mehreren Orten dargestellt ist, um die Positionierung des einzelnen bewegbaren Armes für unterschiedliche Reagenzaufbringvorgänge zu zeigen. Wiederum und wie in der Fig. 2 gezeigt, ist die am weitesten links liegende Position die Ausgangsposition des Arms 30. Die zweite Position zeigt den Arm 30 an einem Ort oberhalb einer Pipettenspitze 90 in einer Standard-Pipettenspitzenbox 92, die auf der Basis 100 positioniert ist (Reagenzaufbring-Spitzenhalter). Das Absenken des bewegbaren Armes 30 drückt den Hohlspitzenkopf 40 in eine Reagenzaufbringsspitze 90 (hier eine Wegwerfpipettenspitze), wobei die Pipettenspitze an einem Hohlspitzenkopf 40 durch eine Preßfassung auf die gleiche Art und Weise gehalten wird, wie Spitzen derzeit an handbetätigten Mehrfachpipetten verwendet werden. Der bewegbare Arm 30 wird dann angehoben und in die dritte Armposition, die in der Fig. 3 gezeigt ist, bewegt, in welcher die Pipettenspitze in einen Reagenzbehälter 110



Nachdem das Reagenz dem letzten Objektträger zugesetzt worden ist, wird der bewegbare Arm 30 in eine Position oberhalb des Entwässerungsraums 26 rückgeführt und ein Hubmagnet, der an dem bewegbaren Arm 30 angeordnet ist, läßt die Reagenzspitze 90 in den Entwässerungsraum 26 für eine spä-

tere Entfernung frei. Die Funktionsweise des Hubmagneten wird in späteren Figuren beschrieben.

Nach dem Wegwerfen der Reagenzaufbringsspitze 90 steht der Hohlspitzenkopf 40 wieder für weitere Vorgänge zur Verfügung.

Fig. 4 ist eine Reihe von drei Ansichten des bewegbaren Arms 30. In der Draufsicht wird der Arm 30 etwas durch die X-Achsenchiene 32 versperrt. Ein Teil des Arms 30, der an der Unterseite der Draufsicht sichtbar ist, hat jedoch einen Hubmagneten 42, der für das Wegwerfen der Spitze verwendet wird.

In der Vorderansicht der Fig. 4 sind die Z-Schiene 36 und der Z-Schieber 38 zu sehen, der entlang der Schiene 36 unter Steuerung des Z-Achsenmotors 39 fährt, der in der Seitenansicht der Fig. 4C sichtbar ist. Die Seitenansicht 4C zeigt auch den X-Achsenmotor 41, zusammen mit der X-Schiene 32.

Die Funktionsweise des Spitzenfreigabe-Hubmagneten 42 ist aus der Seitenansicht der Fig. 4 am besten zu ersehen, da die Aktivierung des Hubmagneten bewirkt, daß das Schieber-element 43 nach unten bewegt wird, wodurch eine gehaltene Spitze vom Ende des Spitzenkopfes 40 weggedrückt wird. Der Schieber 43 kehrt dann in seine Normalposition (wie in dieser Figur gezeigt) zurück, so daß eine weitere Spitze am Spitzenkopf 40 platziert werden kann.

Fig. 5 zeigt drei Ansichten des bewegbaren Arms 30, wobei die mittlere Ansicht den Hohlspitzenkopf 40 ohne am Kopf präsenste Spitze zeigt. In der gezeigten Ausführungsform hat der Spitzenkopf 40 drei unterschiedliche Durchmesser an unterschiedlichen Orten, nämlich ein Segment 40a, das ausreichend groß ist, um als ein Anschlag zu dienen, wenn eine Reagenzspitze 90 am Spitzenkopf 40 durch eine Preßpassung



befestigt wird, einen mittleren Abschnitt 40b, der als Preßpassungsort für die Reagenzaufbringspitze 90 wirkt, und ein Segment 40c mit kleinerem Durchmesser am Ende des Spitzenkopfes 40, das so bemessen ist, daß es mit der Wasch-/Blasspitze zusammenpaßt. Somit wird, wie in der am weitesten rechts liegenden Ansicht des Armes 30 in Fig. 5 gezeigt, der Hohlspitzenkopf 40 nur so weit wie das Segment 40c in die Wasch-/Blasspitze 70 eingesetzt, während die am weitesten links liegende Ansicht in der Fig. 5 den Hohlspitzenkopf 40 in eine Wegwerfpipettenspitze 90 so weit als die Teilungslinie zwischen Segment 40a und 40b liegt, eingesetzt ist. Somit wird die Reagenzaufbringspitze 90 herausgeworfen, wenn der Hubmagnet 42 den Hohlspitzenkopf 40 soweit nach unten wie das Segment 40b bewegt, wobei der Hubmagnetgleitring (in dieser Ansicht nicht sichtbar) einfach die Pipettenspitze 90 vom Ende des Hohlspitzenkopfes 40 abtritt. Der Hubmagnet 42 wird nicht dazu verwendet, den Wasch-/Blaskopf 70 zu entfernen, da das Entfernen einer wieder verwendbaren Spitze auf diese Art und Weise kein leichtes Aufnehmen zuläßt. Statt dessen wird die wieder verwendbare Spitze 70 durch Einsetzen in einen Halter, wie vorstehend beschrieben, herausgenommen. Bei bevorzugten Ausführungsformen der Erfindung wird der Hubmagnet-Lösemechanismus, wie vorstehend beschrieben, im allgemeinen für Einwegspitzen verwendet, während die Preßpassung und der spezifisch gestaltete Halter für wieder verwendbare Spitzen verwendet wird, so daß solche Spitzen für weitere Verwendung in einer sauberen Ausrichtung gehalten werden.

Fig. 6 zeigt eine Reihe von drei detaillierten Ansichten der Wasch-/Blasspitze 70. In der Vorderansicht der Fig. 6 werden durchgezogene Linien dazu verwendet, die Außenflächen anzugeben und gestrichelte Linien werden dazu verwendet, die innen liegenden Flächen anzugeben.

In der Seitenansicht im Schnitt gemäß Fig. 6A ist der Innenhohlraum des Spitzenkopfes 70 sichtbar sowie die Ausbil-



schlitz 79 vorzugsweise so vorgesehen, daß der Luftausgangsschlitz 79 in einem Winkel zur Vertikalen austritt. Durch Vorsehen des Luftausgangsschlitzes 79 in einem Winkel und Bewegen des Kopfes in einer Richtung auf den stumpfen Winkel zu, der zwischen der Luftwand und dem Mikroskopobjektträger gebildet ist, wird das Entfernen von Wasser oder Puffer vom Objektträger begünstigt.

Fig. 7 zeigt mehrere typische Reagenzausgabemuster auf einen Mikroskopobjektträger. Die meisten Objektträger haben eine Probenfläche 132 und eine Fläche zum Schreiben von Information auf den Objektträger 134. Wegen der Art des Aufbringvorgangs von Proben auf die Objektträger kann eine Gewebeprobe an irgendeinem Ort auf der Fläche 132 vorhanden sein. Wie vorstehend erörtert, trägt der dünne Film aus Puffer, der vorhanden ist, wenn Einfärbereagenz auf den Objektträger aufgebracht wird, dazu bei, sicherzustellen, daß Reagenz adäquat der Gewebeprobe zugesetzt wird, ungeachtet davon, wo die Probe liegt oder das Reagenz aufgebracht wird. Bei einer bevorzugten Ausführungsform des Apparates und des Verfahrens wird jedoch das Reagenz in einem Muster anstatt einem einzigen Ort ausgegeben, so daß der Abstand, den ein Reagenz durch den Flüssigkeitsfilm diffundieren muß, verringert ist. Mehrere typische Reagenzausgabemuster sind dargestellt, obwohl andere Muster gleichermaßen geeignet sein können.

Obwohl viele Einfärbvorgänge durchgeführt werden können, ohne daß die Objektträger erhitzt werden, können einige Einfärbetechniken verbessert werden, indem Wärme zugeführt wird, so daß entweder die Inkubationszeit oder die Trockenzeiten verkürzt sind, wodurch die Geschwindigkeit des Gesamtvorganges erhöht wird. Für das Erwärmen von Mikroskopobjektträgern existieren zahlreiche Techniken und können an den vorliegenden Apparat angepaßt werden. Eine bevorzugte Ausführungsform einer derartigen Heizvorrichtung in Kombination mit einem Mikroskopobjektträgerhalter, der einen

auswechselbaren Trog für mehrere Mikroskopobjektträger hat, ist, beginnend mit Fig. 8, dargestellt. Diese Figur zeigt sechs Ansichten eines Troges 190, der zehn Standard-Mikroskopobjektträger mit 2,5 x 7,5 cm (1" x 3") tragen kann. Der Trog 190 ist in Form einer Reihe von einzelnen Wannen 192 für Mikroskopobjektträger ausgebildet; der Ort eines Einzel-Mikroskopobjektträgers 130 ist in der am weitesten rechts liegenden Wanne der Draufsicht gemäß Fig. 8 mit gestrichelter Linie dargestellt. Aus Gründen, die später ersichtlich werden, ist der Boden der einzelnen Wannen offen; diese Öffnung wird ermöglichen, daß die Oberfläche eines Heizblocks direkt den Boden jedes Mikroskopobjektträgers berührt. Einzelne Seitenwände 194 trennen jede Wanne 192 gegenüber ihrer benachbarten Wanne, um einen zufälligen Kontakt mit Flüssigkeit zu verhindern (wie dies während eines Waschvorgangs auftreten kann). Der offene Boden der Wannen 192 erlaubt auch, daß Puffer durch die Unterseite des Troges 190 abfließt, wo er abgeleitet wird, typischerweise durch eine Abzugpfanne, die in späteren Figuren dargestellt wird. Die Seitenwände und die Haltelappen 196 halten die Mikroskopobjektträger eng in ihren einzelnen Wannen plziert. An einem Ende der Wanne ist ein Spalt 198 vorhanden, um ein leichtes Vergreifen eines einzelnen Mikroskopobjektträgers zwischen Daumen und Zeigefinger zum Einsetzen in den Trog und Herausnehmen aus dem Trog 190 zuzulassen.

Herausnehmbare Tröge 190 sind zur Erleichterung des Betriebes gestaltet, indem sie einen Benutzer in die Lage versetzen, die Mikroskopobjektträger in einen Ladetrog außerhalb der Kabine, in welcher die Einfärbevorgänge erfolgen, plazieren kann. Der Trog paßt auch genau in die anderen Elemente an dem passenden Ort auf der Basisplatte 22. Es sind jedoch andere Ausführungsformen möglich, wie beispielsweise Ausführungsformen, bei denen Mikroskopobjektträger direkt in Permanentwannen plziert werden, die innerhalb des Halterahmens des Apparates liegen.

Ein einzelner Heizblock, der mit dem Trog zu verwenden ist, ist in der Fig. 9 gezeigt. Es sind zwei Ansichten gezeigt, nämlich eine Draufsicht 9A und eine Schnittansicht 9B. Wie am klarsten aus der Schnittansicht zu ersehen ist, ist die Oberfläche des Heizblocks 200 in eine Anzahl von erhabenen Teilen 202 und Vertiefungen 204 unterteilt. Die Vertiefungen 204 sind so bemessen, daß sie genau auf die Unterkanten des Trägertroges 190 für die Objektträger passen. Wenn die Unterkanten des Troges 190 in diesen Vertiefungen plaziert sind, drücken die erhabenen Teile 202 nach oben in die offenen Unterseiten der Wannen des Troges und gelangen in engen Kontakt mit den einzelnen Mikroskopobjektträgern, wobei sie auch dazu dienen, den Trog 190 präzise zum Ort des Heizblockes 200 zu plazieren.

Jeder der einzelnen Heizblöcke 200, wie in der Fig. 9 gezeigt, kann zu einem Feld Mehrfachblöcke, wie in der Fig. 10 gezeigt, unter Verwendung von Montageblöcken 206 und 207 zusammengebaut sein. Es ist dann möglich, jeden der Heizblöcke individuell auf unterschiedliche Temperaturen zu heizen, wodurch gleichzeitig unterschiedliche Betriebstemperaturen für unterschiedliche Reagenzkonfigurationen ohne Intervention der Bedienungsperson geschaffen werden können. Bei der in der Fig. 1 gezeigten Ausführungsform wird jeder der einzelnen Heizblöcke zum Zweck einer leichten Temperatursteuerung elektrisch geheizt.

Die Heizblockbaugruppen können auf einer Entwässerungswanne montiert werden, die für das Entfernen von Waschfluid bereit ist. Fig. 11 zeigt in einer Draufsicht und einer Seitenansicht im Schnitt die in der Fig. 10 gezeigte Heizblockbaugruppe, die auf einer Entwässerungspfanne 205 montiert ist, und vier Mikroskopobjektträgertröge 190 trägt, von denen jeder zehn Objektträger enthalten kann für insgesamt 40 Mikroskopobjektträger in einem feststehenden Feld. Die Seiten des Mikroskopobjektträgertroges 190 verhindern eine Kontamination zwischen benachbarten Mikroskopobjekt-

trägern und der offene Boden des Troges 190 und der Raum zwischen den einzelnen Heizblöcken 200 ermöglicht eine Bereitschaft zum Abziehen von Waschfluid von den einzelnen Mikroskopobjektträgern.

Fig. 12 zeigt in drei Ansichten verschiedene Komponenten, die bei der Zufuhr von Luft und Waschflüssigkeit zum Kopf 30 verwendet werden. Obwohl Luft durch einen Druckluftbehälter und Regler zugeführt werden kann, versorgt bei der in der Fig. 1 gezeigten Ausführungsform ein Kompressor 170 (und ein Ausgleichsvorratsbehälter) für Luft durch die flexible Leitung 172 zum bewegbaren Arm 30 und letztlich zur Hohlspitze 40. In dieser Leitung ist ein Luftabschaltventil 174 gelegen und wird durch eine Steuerungseinrichtung 150 (in dieser Figur nicht sichtbar) gesteuert. Puffer oder Waschlösung wird durch eine Komponente zugeführt, die eine Lieferung von abgemessenen Flüssigkeitsvolumina ermöglicht, wie beispielsweise eine kommerziell erhältliche, elektrisch betätigte automatische Ausgabepipette. Der Puffer in einem Vorratsbehälter 182 wird durch die Zuführleitung 184 der Verdünnungsvorrichtung 180 zugeführt und dann durch die Zuführleitung 186 zu dem bewegbaren Kopf 30 und letztendlich zu der Hohlspitze 40 zugeführt. Die in der Ausführungsform gezeigte Verdünnungsvorrichtung 180 wirkt als ein Abschaltventil (shut-off valve), so daß keine weitere Ventilausstattung erforderlich ist. Zusätzlich ist die Flüssigkeit, welche in der Leitung 186 vorhanden ist, im wesentlichen unelastisch und wirkt als ein Kolben zum Ansaugen oder Ausgeben von abgemessenen Volumina von Luft durch die Hohlspitze 40. Während eines Waschvorganges, wie vorstehend beschrieben, sind beispielsweise sowohl die Leitung 186 als auch die Hohlspitze 40 am bewegbaren Kopf mit Waschflüssigkeit gefüllt. Während des Blasvorgangs wird Luft durch das Abschaltventil 174 freigegeben und bläst Puffer aus der Hohlspitze 40. Da zu diesem Zeitpunkt die Verdünnungsvorrichtung 180 jedoch abgeschaltet ist, kann keine Flüssigkeit zwangsweise über die Leitung 186 in die Verdünnungs-

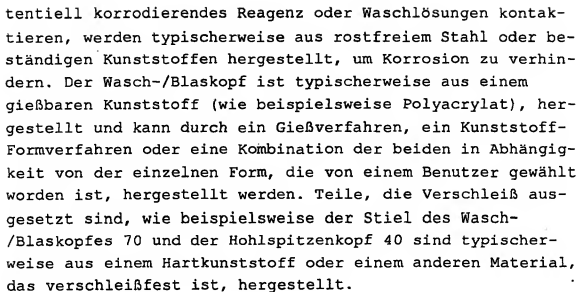
vorrichtung 180 gelangen, sondern wird in der Leitung 186 gehalten. Nach der Beendigung des Blasvorgangs und Aufnehmen einer Reagenzausgabespitze 90 auf dem Hohlspitzenkopf 40, wird der nächste Vorgang das Ansaugen von Reagenz aus einem Reagenzbehälter in die Pipettenspitze 90 sein. Selbst wenn die Menge der Flüssigkeit, die in der Leitung 186 zurückgehalten wird, etwas variabel ist, ist somit der nächste Vorgang das weitere Anziehen der Flüssigkeit in die Leitung 186 um ein präzises Maß unter Steuerung der Steuerungseinrichtung 150 und der Verdünnungsvorrichtung 180, so daß die tatsächliche Menge der Flüssigkeit, die in der Versorgungsleitung 186 vorhanden ist, bei dem Bemessungsvorgang keine Differenz erzeugt. Gleichermäßen wird bei dem Ausgeben von Reagenzteilmengen auf die einzelnen Objektträger Waschflüssigkeit nicht aus der Leitung 186 ausgestoßen, da durch die Verdünnungsvorrichtung 180 nicht mehr Flüssigkeit in die Leitung 186 rückgeführt wird, als ursprünglich angesaugt worden war. Somit wirken die Verdünnungsvorrichtung 180 und die Flüssigkeit, die in der Leitung 186 vorhanden ist, so, daß Luft mit dem gewünschten Unter- und Überdruck für das Ausgeben von Reagenz auf die einzelnen Objektträger zugeführt wird.

Wie aus dem vorstehend beschriebenen Vorgang zu ersehen ist, ist ein Ventil 188 als Teil der Verdünnungsvorrichtung 180 vorhanden, so daß die Verdünnungsvorrichtung Flüssigkeit durch die geeignete Leitung 184 oder 186 für unterschiedliche Vorgänge ansaugt und ausgibt.

Wie für den Fachmann klar zu ersehen ist, können viele der spezifischen Elemente, die in den Figuren gezeigt und vorstehend beschrieben worden sind, durch andere Elemente ersetzt werden, die die gleiche Funktion ausüben. Beispielsweise können die XYZ-Schienen durch einen einzigen Roboterarm ersetzt werden. Zusätzlich ist zu ersehen, daß die spezifischen Schienen, Motoren und anderen Einzelteile durch andere Teile mit äquivalenter Funktion ersetzt werden können.







Der Apparat wird typischerweise unter Steuerung eines Computers oder einer anderen programmierbaren Steuervorrichtung betätigt. Bei den einfachsten Anwendungen, bei denen nur ein einziger Typ von automatischem Einfärben wiederholt durchgeführt wird, ist es möglich, entweder eine fest vordrahtete Steuerungseinrichtung oder eine nicht programmierbare elektronische Steuerung, wie beispielsweise einen Computer, der nach Befehlen von einem Nur-Lese-Speicher arbeitet, vorzusehen. Bei bevorzugten Ausführungsformen wird jedoch eine programmierbare Steuervorrichtung oder ein programmierbarer Computer verwendet, so daß der Betrieb variiert werden kann. Die Software wird im allgemeinen mit dem Computer geliefert, so daß der Benutzer keine Instruktionen für individuelle Bewegungen schaffen muß, sondern nur geeignete Bewegungen aus einem Menü auswählt. In einem typischen Betrieb würde der Benutzer gefragt, um den Ort und das Volumen der Reagenzien, den Ort der zu behandelnden Objektträger und die Zeitdauer der verschiedenen Schritte, wie beispielsweise Inkubationszeiten (und falls notwendig Temperatur), zu wählen; alle anderen Vorgänge werden durch die vorprogrammierte Instruktion durchgeführt, die in dem Speicher des Computers eingestellt ist, die die tatsächliche Bewegung des bewegbaren Arms zu den passenden Orten und





und Temperatur beschrieben. Demgemäß ist es wünschenswert, ein Mindestvolumen an Flüssigkeit auf dem Objektträger zu schaffen, um zu vermeiden, daß eine Änderung der Reagenzkonzentration gegenüber dem in der Industrie verwendeten Standard auftritt. Durch Befolgen dieser Richtlinie ist es möglich, kommerziell erhältliche, bereits hergestellte Einfärbemittellösungen als Reagenzien zu verwenden.

Andererseits kann zu wenig Flüssigkeit auf einem Objektträger insbesondere infolge von Verdampfen bei der Reagenzausbreitung Probleme bereiten. Da Puffer einem Objektträger vor dem Zusetzen von Reagenz zugesetzt wird und die Bewegung des bewegbaren Arms zum Aufnehmen von Reagenzaufbringspitzen und Reagenzien Zeit beansprucht, muß der Puffer auf dem Objektträger bleiben, bis Reagenz zugesetzt wird, was weiterhin erst dann erfolgen kann, nachdem andere Objektträger präpariert worden sind. Da es effizienter ist, mehrere Objektträger auf einmal zu präparieren, anstatt wiederholte Bewegungen des bewegbaren Arms und wiederholte Aufnahmebewegungen für die unterschiedlichen Köpfe zu benötigen, würde ein typisches Mindestvolumen an Puffer die Menge sein, die ausreicht, um eine Präparierung der letzten vier Objektträger, ohne daß eine gegebene Spitze ausgewechselt werden muß, zu erlauben.

Der Luftdruck, die Höhe des Kopfes über dem Objektträger und die Geschwindigkeit des Kopfes zur Steuerung des Flüssigkeitsfilms kann durch den Benutzer oder durch den Hersteller des Apparates gewählt werden. Im allgemeinen wird immer der gleiche Luftdruck verwendet, um diese Variante nicht in Betracht ziehen zu müssen. Somit werden nur die Höhe des Kopfes und die Bewegungsgeschwindigkeit typischerweise variiert. Je höher die Höhe des Kopfes oberhalb des Objektträgers ist, um so weniger Flüssigkeit wird entfernt. Je schneller der Kopf über den Objektträger bei einer gegebenen Höhe gefahren wird, um so weniger Flüssigkeit wird entfernt.

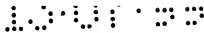
**Figure 6**

55



Es ist klar zu ersehen, daß der Apparat und das Verfahren gemäß der Erfindung bei jeder Einfärbetechnik verwendet werden können, die manuell ausgeführt werden kann, und daß es keine Begrenzungen der Erfindung durch die Einfärbetechnik gibt.

Der Apparat gemäß der Erfindung kann eine Anzahl von weiteren Komponenten aufweisen, die für die Erleichterung des Betriebes konzipiert sind. Beispielsweise können Entwässerungströge mit Ausgangsleitungen zu Abwasserbehältern entweder einzeln unter den Komponenten des Apparates oder als ein einziger Entwässerungstrog vorgesehen sein, und es kann ein Sammelsystem für den gesamten Innenraum des Geräteraumens vorgesehen sein. In einem typischen Apparat hat der Rahmen die Form einer Kabine mit einem Innenraum, in welchem alle Vorgänge stattfinden. Eine schließbare Zugangspforte (beispielsweise Tür) ist vorgesehen, um eine Bedienungsperson in die Lage zu versetzen, verschiedene austauschbare Komponenten in den Kabineninnenraum zusätzlich einzusetzen. Es kann eine transparente Tür vorgesehen sein, um ein zufälliges Versprühen von Flüssigkeit (wie beispielsweise während eines Trockenvorganges) in den Raum, in welchem der Apparat steht zu verhindern, während die Bedienungsperson des Apparats gleichzeitig in die Lage versetzt wird, den korrekten Betrieb visuell zu überprüfen. Andere wahlweise Merkmale, die in dem Apparat enthalten sein können, umfassen Vorrichtungen, die dazu dienen, den Betriebswert sicherzustellen, gegenüber elektrischem Schlag zu schützen, zu verifizieren, daß eine geeignete Spitze gewählt worden ist und sauber in dem Spitzenkopf platziert worden ist, oder um Objektträger in einem Mikroskopobjektträgertrög oder anderen Behälter für Mikroskopobjektträger optisch abzutasten, so daß eine menschliche Bedienungsperson nicht einmal Information in den Computer eingeben muß. Solche Information könnte beispielsweise durch einen Standard-Strichkode geliefert werden, der an einem einzelnen Mikroskopobjektträger, dem Reagenzbehälter oder einer ande-



ren Komponente befestigt ist. Es können mehrere Reagenzhälter vorgesehen sein, so daß unterschiedliche Einfärbungsvorgänge unter Steuerung des Strichkodes und des Computers und dessen vorprogrammierter Software durchgeführt werden können..

## P a t e n t a n s p r ü c h e

1. Automatischer Einfärbungsapparat (10) mit:

einem Halterahmen (20);

einem Arm (30), der in drei Dimensionalen bewegbar am Rahmen (20) befestigt ist;

Mitteln zum Bewegen des Arms;

einem am Arm angeordneten Hohlspitzenkopf (40);

Mitteln zum abwechselnden Zuführen von positivem oder negativem Gasdruck zum Hohlspitzenkopf;

einer auswechselbaren Wasch/Blas-Spitze (70) mit einem Ausgangsschlitze im wesentlichen mit einer Länge gleich der Breite des Mikroskopobjektträgers (130), wobei die Wasch/Blas-Spitze (70) so ausgebildet ist, daß sie mittels einer vorgewählten Bewegung des Arms an dem Hohlspitzenkopf (40) lösbar befestigbar ist;

einem Wasch/Blas-Spitzenhalter (80) an einem ersten feststehenden Ort am Rahmen;

einem Reagenz-Aufbringspitzenhalter (100) an einem zweiten feststehenden Ort am Rahmen zum Halten einer Reagenzaufbringspitze (90); wobei die Reagenzaufbringspitze (90) so ausgebildet ist, daß sie an dem Hohlspitzenkopf durch eine vorgewählte Bewegung des Arms (30) lösbar befestigbar ist;

10001 1000

einem Reagenzbehälterhalter (120) an einem dritten feststehenden Ort am Rahmen (20);

einem Mikroskopobjektträgerhalter (140) an einem vierten feststehenden Ort am Rahmen (20), wobei der Mikroskop-Objektträgerhalter so ausgebildet ist, daß er den Mikroskop-Objektträger (130) auswechselbar enthalten kann; und

einer Steuerung zum Steuern der Bewegung des Arms zwischen den Orten; so daß der Spitzenkopf (40) die Wasch/Blas-Spitze oder die Reagenzaufbringspitze (90) in Antwort auf die Bewegung des Arms (30), gesteuert durch die Steuerung, aufnimmt und an einen oder mehrere Orte bewegt, um ein Reagenz in den Reagenzbehälter aufzunehmen oder das Reagenz auf den Objektträger auszugeben oder ein Gas oder eine Flüssigkeit durch die Wasch/Blas-Spitze über dem Objektträger auszugeben.

2. Apparat nach Anspruch 1, wobei der Halterahmen (20) eine Kabine mit einem Innenraum aufweist, und alle besagten Orte in dem Innenraum angeordnet sind.

3. Apparat nach Anspruch 1, wobei die Kabine eine schließbare Zugangsöffnung hat.

4. Vorrichtung nach Anspruch 1, wobei der Arm (30) entlang unabhängiger X-, Y- und Z-Schienen für eine unabhängige Bewegung des Spitzenkopfes (40) in drei rechtwinklig aufeinander stehenden Richtungen läuft.

5. Apparat nach Anspruch 1, wobei der Arm (30) bei Abwesenheit von Zufuhr von Leistung zu der Einrichtung zum Bewegen des Arms an einem feststehenden Ort bleibt.

6. Apparat nach Anspruch 1, wobei die X- und Y-Schienen in der Horizontalebene des Apparates ausgerichtet sind,



wenn der Apparat in seiner normalen Betriebsausrichtung ist.

7. Apparat nach Anspruch 1, wobei der Apparat weiterhin einen Flüssigkeitsvorratsbehälter in wählbarer Fluidkommunikation mit dem Hohlspitzenkopf (40) aufweist.

8. Apparat nach Anspruch 1, wobei die Einrichtung zum Zuführen von Druckgas einen Druckgas-Vorratsbehälter oder einen Kompressor (170) aufweist.

9. Apparat nach Anspruch 1, wobei die Einrichtung zum Zuführen von Druckgas eine feststehende Menge Gas durch den Spitzenkopf (40) ziehen oder freigeben kann, wobei die feststehende Menge durch die Steuerung wählbar ist, wodurch eine bemessene Menge Flüssigkeit von einer Reagenz-Aufbring Spitze, die am Hohlspitzenkopf befestigt ist, abgezogen oder freigegeben wird.

10. Apparat nach Anspruch 9, wobei die Einrichtung zum Zuführen von Druckgas einen bewegbaren Kolben hat, der die Flüssigkeit in einer Flüssigkeitsversorgungsleitung zwischen dem Flüssigkeitsvorratstank und dem Hohlspitzenkopf (40) steuert.

11. Apparat nach Anspruch 10, wobei die Einrichtung zum Zuführen von Druckgas einen Druckgas-Vorratstank oder Kompressor aufweist, wobei bewegbare Kolben und die Einrichtung zum abwechselnden Wählen des Vorratstanks oder des Kolbens dazu dienen, Gas durch den Spitzenkopf (40) freizugeben oder herauszuziehen.

12. Apparat nach Anspruch 1, wobei die Wasch/Blas-Spitze (70) an dem Hohlspitzenkopf (40) über eine Preßpassung befestigt ist.

13. Apparat nach Anspruch 12, wobei der Wasch/Blas-Spitzenhalter (80) so ausgebildet ist, daß er die Wasch/Blas-Spitze (70) am Halter freigibt, wenn der Spitzenkopf (40) vom Arm (30) auf die Wasch/Blas-Spitze (70) gedrückt wird, und der Spitzenkopf (40) vom Halter in einer ersten Richtung relativ zum Halter abgezogen wird.

14. Apparat nach Anspruch 12, wobei der Wasch/Blas-Spitzenhalter (80) so ausgebildet ist, daß die Wasch/Blas-Spitze (70) vom Spitzenkopf (40) entfernt werden kann, wenn die Wasch/Blas-Spitze (70) an den Spitzenkopf in den Wasch/Blas-Spitzenhalter (80) eingesetzt ist, und der Spitzenkopf vom Halter in einer zweiten Richtung relativ zum Halter abgezogen werden kann.

15. Apparat nach Anspruch 1, wobei der Reagenz-Aufbringspitzenhalter (100) so ausgebildet ist, daß er einen Behälter verfügbarer Spitzen (90) zurückhält, wodurch die Spitzen durch den Behälter als ein Feld von Spitzen in einer festliegenden Ausrichtung für den Zugriff durch den Spitzenkopf zurückgehalten werden.

16. Apparat nach Anspruch 1, weiterhin mit einem oder mehreren zusätzlichen Haltern für Reagenzbehälter an feststehenden Orten am Rahmen.

17. Apparat nach Anspruch 1, wobei der Apparat weiterhin eine Heizeinrichtung (200) für Mikroskopobjektträger an dem vierten Ort aufweist.

18. Apparat nach Anspruch 1, wobei der Apparat weiterhin einen auswechselbaren Mikroskoptrogl (190) hat, der so ausgebildet ist, daß er eine Vielzahl von Mikroskop-Objektträgern in einem ersten Feld des vierten Ortes halten kann.

19. Apparat nach Anspruch 18, wobei der Trog (190) individuelle Wannen für Mikroskop-Objektträger hat und die Wannen teilweise an ihrer Unterseite offen sind.

20. Apparat nach Anspruch 19, weiterhin mit einer Mikroskop-Objektträger-Heizfläche, wobei, wenn der Trog (190) mit irgendwelchen Mikroskop-Objektträgern in dem Trog in den Mikroskop-Objektträgerhalter (140) eingesetzt wird, die Mikroskop-Objektträger die Heizfläche über die teilweise offene Bodenfläche der Wannen kontaktiert.

21. Apparat nach Anspruch 20, wobei einzelne Segmente der Heizfläche durch die Steuerung gesteuert werden, wobei für die Segmente unterschiedliche Temperaturen geschaffen werden.

22. Apparat nach Anspruch 1, wobei die Steuerung einen programmierbaren Computer aufweist.

23. Apparat nach Anspruch 1, wobei die Steuerung bewirkt, daß Gas durch die Wasch/Blas-Spitze geblasen wird, wenn die Wasch/Blas-Spitze horizontal über den Mikroskop-Objektträger bewegt wird.

24. Apparat nach Anspruch 1, wobei die Steuerung bewirkt, daß eine Reagenzspitze (90) an dem Spitzenkopf (40) ein feststehendes Volumen des Reagenz aus dem Behälter zieht und für den Transport hält, dann bewirkt, daß der Spitzenkopf (40) zu einem Ort oberhalb eines Mikroskop-Objektträgers (130) in dem Mikroskop-Objektträgerhalter (140) läuft, und dann bewirkt, daß die Reagenzspitze (90) ein feststehendes Volumen des Reagenz auf den Mikroskop-Objektträger (130) freigibt.

25. Verfahren zum Aufbringen eines wasserlöslichen Gewebereagenz auf einen Mikroskop-Objektträger, auf welchem Gewebeproben aufgebracht sind, wobei das Verfahren aufweist:

Aufbringen eines Wasserfilms auf eine horizontale obere Fläche des Objektträgers; und

Aufbringen des Reagenz auf den Wasserfilm in einem Muster, das nicht ausreicht, die Objektträger-Oberfläche vollständig zu bedecken, wenn der Objektträger trocken ist, wodurch das Reagenz durch den Film diffundiert, um im wesentlichen die gesamte Oberfläche zu erreichen.

26. Verfahren nach Anspruch 25, wobei der Film ein Volumen von 0,13 bis 1,7 Mikroliter pro Quadratzentimeter Oberfläche hat.

27. Verfahren nach Anspruch 25, wobei das Wasser nichtwässrige Komponenten gelöst oder suspendiert enthält.

28. Verfahren nach Anspruch 27, wobei das Wasser einen grenzflächenaktiven Stoff enthält.

29. Verfahren nach Anspruch 28, wobei das Wasser weiterhin einen Puffer enthält.

30. Verfahren zum Einfärben eines Gewebes auf einem Mikroskop-Objektträger, mit:

Aufbringen von überschüssigem Wasser auf einen Mikroskop-Objektträger; der so ausgerichtet ist, daß er eine horizontale Oberfläche hat, auf der das Gewebe liegt;

Entfernen des Wassers von dem Objektträger durch Blasen eines Gases über die horizontale Fläche durch einen Schlitz, während der Schlitz horizontal über die Fläche in der Nähe der Fläche bewegt wird, wobei auf der Fläche ein Wasserfilm verbleibt;

Aufbringen eines Reagenz auf die Oberfläche in einem Strom oder intermittierend in einem Muster, das so ausgebildet

ist, daß es ein Diffundieren des Reagenz durch den Wasserfilm erlaubt, wobei das Muster nicht ausreicht, die Oberfläche vollständig zu bedecken, wenn die Oberfläche trocken ist; und

Zulassen, daß das Reagenz das Gewebe auf der Oberfläche färbt.

31. Wasch/Blas-Spitze für einen automatischen Einfärbungsapparat, mit:

einem Hohlkörperelement, das aus wenigstens zwei lösbaren Teilen besteht, die einen Innenhohlraum haben, der zugänglich ist, wenn die Teile gelöst sind;

einem linearen Ausgangsschlitz, der eine Fluidkommunikation zwischen dem Innenhohlraum und der Außenumgebung, welche die Spitze umgibt, schafft, wobei der lineare Ausgangsschlitz so ausgebildet ist, daß er im wesentlichen eine Länge hat, die identisch mit der Breite eines Mikroskop-Objektträgers ist;

einer Einrichtung zum entfernbaren Befestigen des Hohlkörperelementes an einem Spitzenkopf in dem Apparat und Vorsehen eines Zugangs zum Innenhohlraum für Gas oder Flüssigkeit, die durch den Spitzenkopf zugeführt werden.

32. Spitze nach Anspruch 31, wobei die Einrichtung zum lösbaren Befestigen eine hohle Röhre aufweist, die mit dem Innenhohlraum in Verbindung steht, und so ausgebildet ist, daß sie durch eine Presspassung mit dem Spitzenkopf verbunden werden kann.

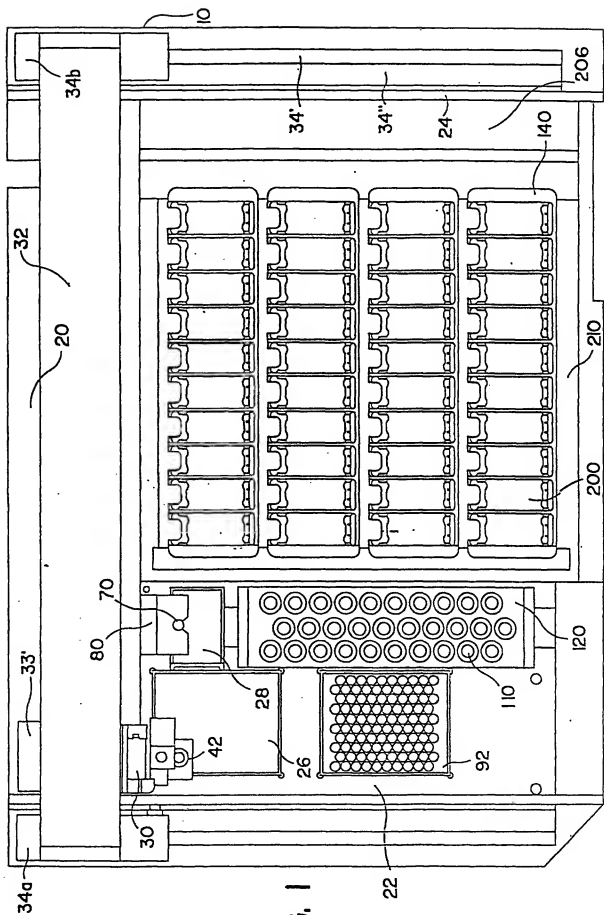


FIG. 1

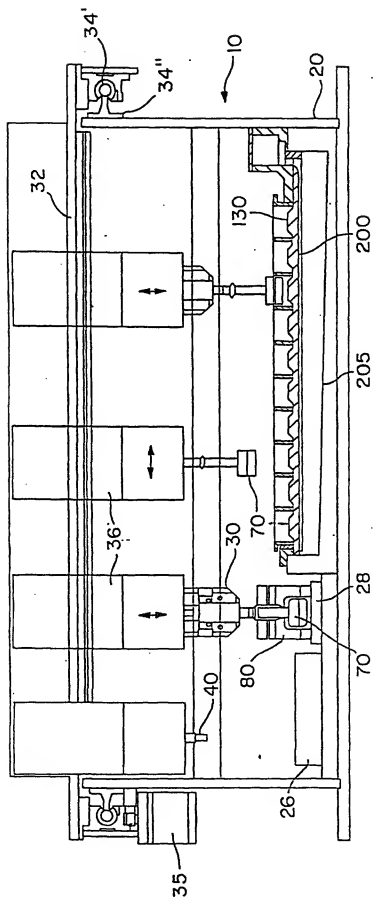


FIG. 2

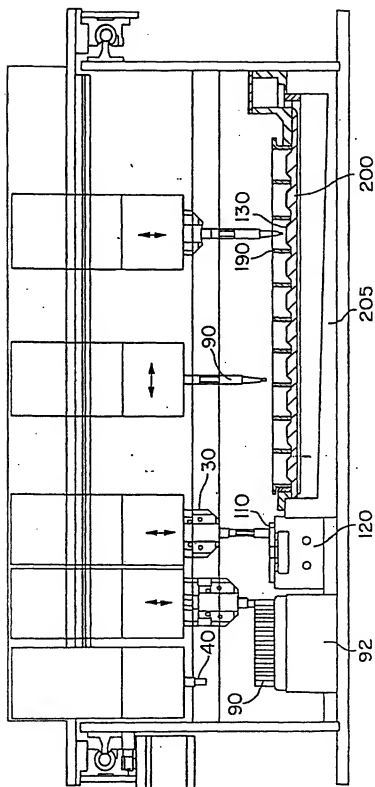


FIG. 3



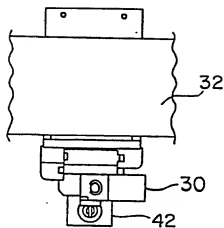


FIG. 4A

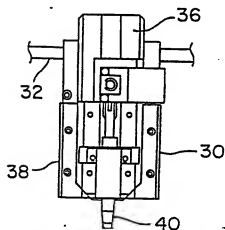


FIG. 4B

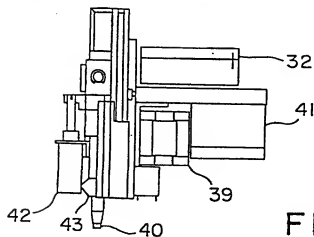


FIG. 4C

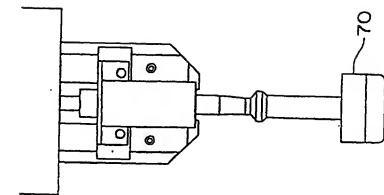


FIG. 5C

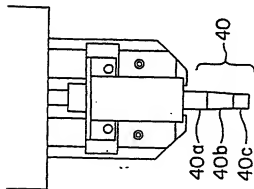


FIG. 5B

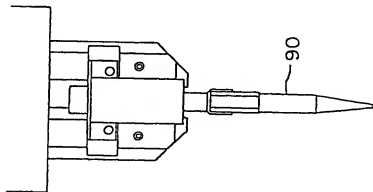


FIG. 5A

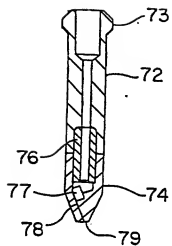


FIG. 6A

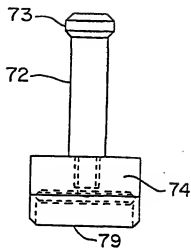


FIG. 6B



FIG. 6C

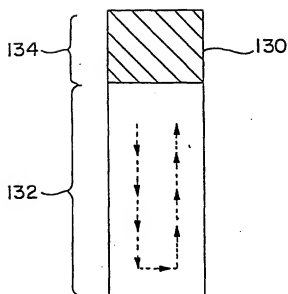


FIG. 7A

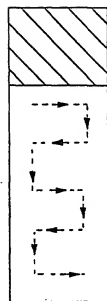


FIG. 7B

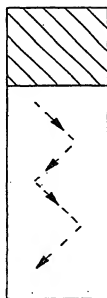


FIG. 7C

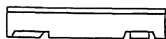
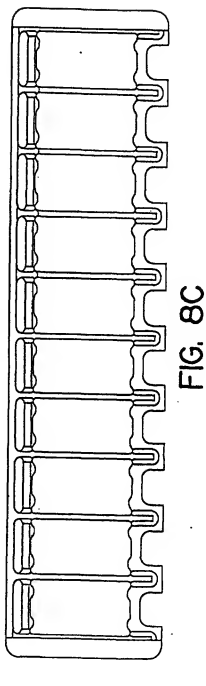
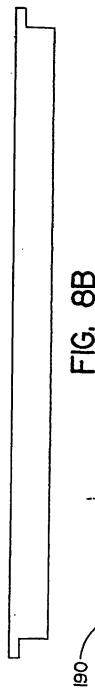
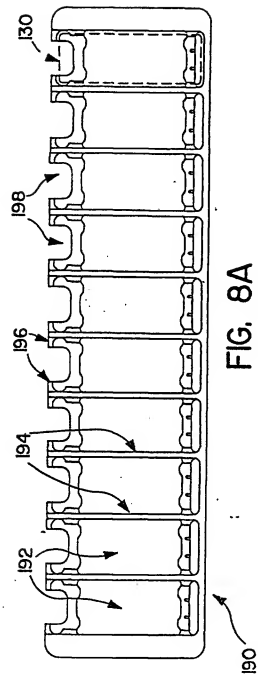


FIG. 8D

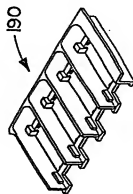


FIG. 8E

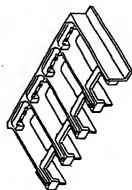


FIG. 8F

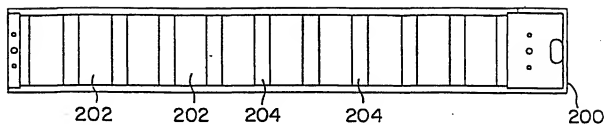


FIG. 9A

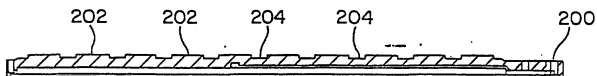


FIG. 9B

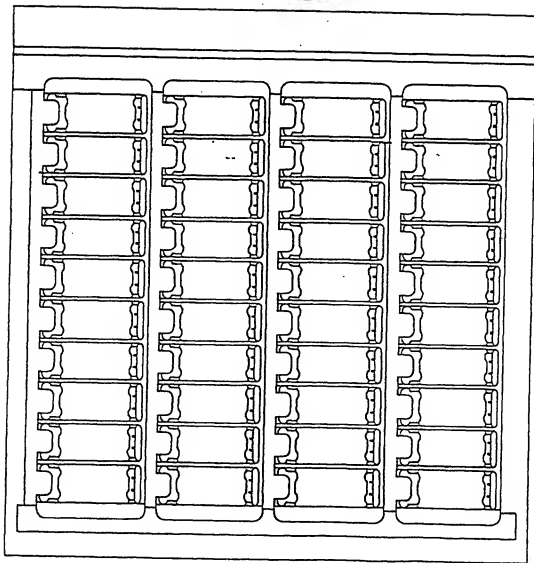


FIG. 11A

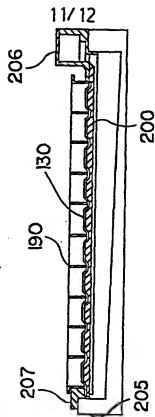


FIG. 11B

